

UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ
W LUBLINIE
INSTYTUT NAUK CHEMICZNYCH

PRACA DOKTORSKA

DWUSKŁADNIKOWE KRYSTALICZNE KOMPLEKSY MOLEKULARNE WYBRANYCH POCHODNYCH BENZOFURANU

Ilona Barbara Materek

Promotor pracy: **prof. dr hab. Anna E. Kozioł**

Promotor pomocniczy: **dr Liliana A. Mazur**

Lublin 2019

„Żyj tak, jakbyś miał umrzeć jutro. Ucz się tak, jakbyś miał żyć wiecznie.”

- Mahatma Gandhi

Składam serdeczne podziękowania

***Pani prof. dr hab. Annie Kozioł*, promotorowi**

za inspirację tematyką pracy, cenne uwagi i wskazówki, opiekę merytoryczną, wszelką pomoc na każdym etapie powstawania rozprawy, udzielone wsparcie, cierpliwość, zrozumienie i niepowtarzalną atmosferę sprzyjającą pracy naukowej,

***Pani dr Lilianie Mazur*, promotorowi pomocniczemu,**

za inspirację tematyką pracy, nieocenioną pomoc w realizacji doktoratu, cenne uwagi i wskazówki, udzieloną pomoc, zaangażowanie, wsparcie, zrozumienie i motywację.

Podziękowania kieruję do wszystkich, którzy pomogli mi na etapie przygotowania rozprawy doktorskiej, a w szczególności dziękuję:

prof. dr hab. Marcie Strudze

dr hab. Renacie Łyszczek

dr Agnieszce Ostasz

dr inż. Urszuli Maciołek

dr Oleksandrze Savchenko

mgr Małgorzacie Skibińskiej

mgr Aleksandrowi Padewskiemu

mgr Marcie Mulawce

mgr Michałowi Chodunowi

mgr Dmytro Vlasyukowi

Wyrazy podziękowań kieruję również do wszystkich **Pracowników Zakładu Krystalografii**, **Zakładu Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej** oraz **Wydziału Chemii**, a także **Koleżanek** i **Kolegów** ze studium doktoranckiego za miłą atmosferę i życzliwość.

Badania zostały zrealizowane z wykorzystaniem aparatury zakupionej w ramach Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej 2007 – 2013. Wyposażenie laboratoriów Wydziałów Biologii i Biotechnologii, Matematyki, Fizyki i Informatyki oraz Wydziału Chemii pod kątem badań substancji o aktywności biologicznej i próbek środowiskowych (POPW.01.03.00-06-009/11-00).

Badania zostały zrealizowane z wykorzystaniem aparatury zakupionej w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007 – 2013. Priorytet II. Infrastruktura sfery B+R. 2.1. Rozwój ośrodków o wysokim potencjale badawczym (POIG.02.01.00-06-2012/09-03 – Centrum ECOTECH - COMPLEX – Człowiek, środowisko, produkcja).

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

API (Active Pharmaceutical Ingredient)	…..	substancja biologicznie aktywna
GRAS (Generally Recognised as Safe)	…..	uważane za bezpieczne
CSD (Cambridge Structural Database)	…..	baza danych strukturalnych
PXRD (Powder X-Ray Diffraction)	…..	rentgenografia proszkowa
LAG (Liquid-Assisted Grinding)	…..	mielenie w obecności rozpuszczalnika
NG (Neat Grinding)	…..	mielenie na sucho
SAM (Solvent-Assisted Mechanochemistry)	…..	mechanochemia wspomagana rozpuszczalnikiem
ATR (Attenuated Total Reflectance)	…..	metoda osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia
FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy)	…..	spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera
APAP (acetyl-*p*-aminophenol)	…..	paracetamol
OXA (oxalic acid)	…..	kwas szczawiowy
FDA (Food and Drug Administration)	…..	Agencja Żywności i Leków
DSC (Differential Scanning Calorimetry)	…..	skaningowa kalorymetria różnicowa
IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)	…..	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej
PDB (Protein Data Bank)	…..	baza danych białkowych

Wstęp

Zagadnienia omawiane w przedstawionej pracy dotyczą głównie obszaru chemii supramolekularnej, inżynierii krystalicznej oraz krystalicznych układów wieloskładnikowych, w tym także metod ich otrzymywania oraz charakterystyki. Chemia supramolekularna, zwana także „*chemią ponad cząsteczką*” zyskała zainteresowanie oraz uznanie jako dziedzina chemii, której ideą jest otrzymywanie złożonych układów z prostych jednostek strukturalnych, selektywnie połączonych za pomocą niekowalencyjnych oddziaływań międzycząsteczkowych. Szczególną rolę w tym aspekcie odgrywają wiązania wodorowe, które są na tyle silne i kierunkowe, że umożliwiają powstawanie stabilnych układów supramolekularnych. Zrozumienie oddziaływań międzycząsteczkowych w kontekście upakowania cząsteczek w krysztale i wykorzystanie tej wiedzy do projektowania ciał stałych o pożądanych właściwościach fizycznych i chemicznych stanowi podstawę inżynierii krystalicznej. W ostatnich latach zauważalny jest wyraźny wzrost zainteresowania tematyką krystalicznych układów wieloskładnikowych. Włączenie do sieci kryształu więcej niż jednego składnika chemicznego, daje możliwość otrzymania różnego rodzaju form krystalicznych, takich jak solwaty czy sole. Poszukiwanie nowych form substancji biologicznie aktywnych jest niezwykle ciekawym i poważnym wyzwaniem, szczególnie dla przemysłu farmaceutycznego. W tym przypadku ważne jest opracowanie skutecznej formy leku o dobrej biodostępności (modyfikacja rozpuszczalności).

Głównym celem zaplanowanych przeze mnie badań było otrzymanie krystalicznych układów dwuskładnikowych zawierających dwie nowe, nieopisane do tej pory pochodne pirydylobenzofuranu, z wybranymi ko-formerami oraz ich charakterystyka strukturalna z wykorzystaniem różnych metod badawczych. Zarówno występujące w przyrodzie, jak i otrzymane na drodze syntezy chemicznej pochodne benzofuranu, charakteryzują się wielokierunkową aktywnością biologiczną. Ponadto, wchodzą one w skład wielu dostępnych na rynku leków, a sam szkielet benzofuranu jest znanym farmakoforem. Z kolei pierścień pirydyny jest często zaangażowany w syntony supramolekularne, gdzie pełni funkcję akceptora w wiązaniach wodorowych typu N···H-X. Mimo to, na podstawie przeglądu literatury oraz bazy danych strukturalnych stwierdziłam, że zagadnienia strukturalne wieloskładnikowych krystalicznych kompleksów molekularnych pochodnych benzofuranu są słabo poznane. Na tej podstawie uznałam, że opracowanie sposobu syntezy nowych krystalicznych kompleksów molekularnych zawierających wybrane pochodne pirydynobenzofuranu, analiza ich struktury krystalicznej i stereochemii na poziomie supramolekularnym, sposobów ich asocjacji w fazie stałej oraz oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za stabilizację ich struktury, jest interesującym wyzwaniem naukowym i badawczym.

CZĘŚĆ LITERATUROWA

1. Chemia supramolekularna i inżynieria krystaliczna

Chemia supramolekularna (definiowana także jako „*chemia ponad cząsteczką*”, „*chemia wiązań niekowalencyjnych*”) jest jedną z nowszych, lecz szybko rozwijających się dziedzin chemii, która wykracza poza „*chemię molekularną*”. Samo pojęcie „*chemia supramolekularna*” zostało wprowadzone w 1978 roku przez J.-M. Lehna. Przełomowym etapem, który przyczynił się do wyodrębnienia chemii supramolekularnej jako nowej dziedziny chemii była synteza eterów koronowych oraz otrzymanie sztucznych receptorów cząsteczek i jonów [Steed, Atwood, 2004]. Znaczenie tej dyscypliny wzrosło po tym, jak w 1987 roku D. J. Cram, J.-M. Lehn oraz C. J. Pedersen otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w uznaniu za wkład w badania dotyczące układów typu „*gość-gospodarz*” [Steed, Atwood, 2004].

Chemia supramolekularna to chemia zespołów molekularnych oraz ich połączeń międzycząsteczkowych. W ten sam sposób, w jaki tradycyjna chemia wykorzystuje wiązania kowalencyjne do tworzenia nieskończenie różnorodnych cząsteczek, chemia supramolekularna stosuje połączenia niekowalencyjne (oddziaływania typu jon-dipol, dipol-dipol, wiązania wodorowe, oddziaływania van der Waalsa, oddziaływania π-π, siły elektrostatyczne) do tworzenia oligomerycznych lub polimerycznych połączeń molekularnych. W chemii supramolekularnej dominującą rolę odgrywa dopasowanie cząsteczek pod względem kształtu, rozmiaru i geometrii, natomiast reaktywność substratów schodzi na dalszy plan [Soldatov, Terekhova, 2005]. Chemia supramolekularna bada i opisuje układy, które zawierają więcej niż jedno indywiduum molekularne i skupia się na poznaniu struktury, funkcji oraz właściwości tych układów. Dotyczy to między innymi badania zjawisk takich jak samoorganizacja cząsteczek, fałdowanie białek, czy rozpoznanie molekularne. Połączenia supramolekularne odgrywają kluczową rolę w wielu procesach biologicznych, a także w medycynie. Krótka historia chemii supramolekularnej została załączona w postaci uzupełnienia do pracy [Suplement S1 – str. 138].

Inżynieria krystaliczna jest działem chemii supramolekularnej, której głównym dogmatem jest dopasowanie fragmentów molekularnych, co z kolei prowadzi do samoorganizacji cząsteczek w fazie stałej. Poprzez komplementarność cząsteczek w rozpoznaniu molekularnym rozumie się osiągnięcie odpowiedniego stanu energetycznego, elektronowego, geometrycznego i sterycznego, czego efektem jest powstawanie wiązań wodorowych pomiędzy grupami funkcyjnymi [Steed, Atwood, 2000; Najar, Azim, 2014]. Jest to nauka interdyscyplinarna, skupiająca chemię organiczną, nieorganiczną, fizyczną, rentgenografię strukturalną oraz modelowanie molekularne [Desiraju, 2010].

Wstępnie koncepcję wykorzystania inżynierii krystalicznej w chemii ciała stałego przedstawił Pepinsky w 1955 roku [Pepinsky, 1955]. Schmidt użył tego terminu w 1971 roku w kontekście badań reakcji dimeryzacji, którym ulegał krystaliczny kwas cynamonowy [Schmidt, 1971]. Na szerszą skalę termin ten rozpropagował Desiraju [Desiraju, 1995]. Według niego, inżynieria krystaliczna jest pojęciem wieloaspektowym. Przede wszystkim, polega ona na „*zrozumieniu oddziaływań międzycząsteczkowych w kontekście upakowania cząsteczek w sieci krystalicznej i wykorzystaniu tej wiedzy do projektowania nowych ciał stałych o pożądanych właściwościach fizycznych i chemicznych*” [Desiraju, Steiner, 1999]. Ponadto, dostarcza rozwiązań, w których oddziaływania międzycząsteczkowe są wykorzystywane w projektowaniu sposobu upakowania cząsteczek w sieci krystalicznej.

Jednym z zastosowań inżynierii krystalicznej jest opracowywanie nowych form leków, a dokładniej − tworzenie, projektowanie i wdrażanie aktywnych składników farmaceutycznych (API). Zadanie inżynierii krystalicznej na tym polu polega na uzyskaniu odpowiednich niekowalencyjnych połączeń międzycząsteczkowych pozwalających ulepszyć właściwości fizykochemiczne związków, a w rezultacie pozwalających działać danej substancji aktywnej zarówno bardziej efektywnie, jak i bardziej selektywnie [Corpinot, Bucar, 2019]. Mówiąc bardziej precyzyjnie, istotą inżynierii krystalicznej jest wykorzystanie wiedzy na temat specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych do projektowania, otrzymywania i badania głównie organicznych kompleksów molekularnych [Cherukuvada i in., 2016]. Podsumowując, inżynieria krystaliczna jest racjonalnym projektowaniem krystalicznych ciał stałych, o pożądanej strukturze i właściwościach fizykochemicznych [Desiraju, 2010].

1.1. Oddziaływania w chemii supramolekularnej

Oddziaływania niekowalencyjne, zarówno wewnątrzcząsteczkowe jak i międzycząsteczkowe, odgrywają istotną rolę we wszystkich procesach chemicznych i biochemicznych, a także mają znaczenie w przypadku wielu zjawisk fizykochemicznych.

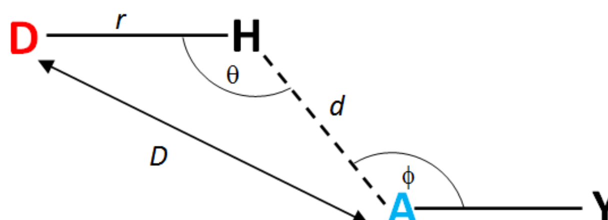
Poszczególne składniki w ko-kryształach i solach oddziałują ze sobą poprzez niekowalencyjne interakcje, takie jak wiązania wodorowe, oddziaływania van der Waalsa czy oddziaływania typu π-π [Nangia, Desiraju, 2019; Qiao i in., 2011].

1.1.1. Wiązania wodorowe

Za odkrywców kierunkowych oddziaływań międzycząsteczkowych uważa się Wernera i Hantzscha, którzy w swoich pracach z początku XX wieku używali terminu „*Nebenvalenz*" (pol. *wartościowość poboczna* lub *wtórna*) do opisu oddziaływań w solach amonowych [Hantzsch, 1910]. Pierwsza wzmianka o wiązaniu wodorowym, której autorami byli Latimer i Rodebush, pochodzi z 1920 roku [Latimer, Rodebush, 1920]. Wcześniejsze prace Hantzscha i Wernera [Werner, 1902; Hantzsch, 1910] opisywały już to zjawisko, ale bez konkretnej terminologii. Z kolei w latach 30-tych XX wieku Pauling po raz pierwszy użył terminu „*wiązanie wodorowe*" i od tego momentu nastąpił gwałtowny rozwój badań nad oddziaływaniami niekowalencyjnymi [Pauling, 1935].

Za pierwszą ze współczesnych definicji wiązania wodorowego uważa się opis zaproponowany przez Pimentela i McClellana w 1960 roku. Zgodnie z nią *„wiązanie wodorowe występuje, gdy istnieje dowód na utworzenie takiego wiązania, jak również na to, że wiązanie to sterycznie obejmuje atom wodoru, który jest kowalencyjnie związany z innym atomem".* Definicja ta nie zawiera żadnych założeń dotyczących natury donora i akceptora [Pimentel, McClellan, 1960]. Zeegers-Huyskens i Huyskens w 1991 roku zdefiniowali wiązanie wodorowe jako szczególne oddziaływanie bliskiego zasięgu pomiędzy osłabionym wiązaniem chemicznym zawierającym atom wodoru, a bardziej elektroujemnym atomem (w szczególności: O, N, S oraz halogenami) [Huyskens i in., 1991]. Desiraju opisuje wiązanie wodorowe jako słabe oddziaływanie D–H···A, w którym atom wodoru oddziałuje z dwoma innymi atomami D i A, spośród których jeden lub obydwa charakteryzują się umiarkowaną lub niską elektroujemnością [Desiraju, Steiner, 1999]. Wiązanie wodorowe może być traktowane także jako szczególny rodzaj oddziaływania typu dipol-dipol, w którym atom wodoru jest przyłączony do elektroujemnego atomu lub grupy elektronoakceptorowej, a ponadto jest przyciągany przez dipol lub odpowiednią grupę funkcyjną innej cząsteczki [Lutz i in., 1998].

Według definicji z 2011 roku, zalecanej przez IUPAC, „*wiązanie wodorowe jest przyciągającym oddziaływaniem pomiędzy atomem wodoru cząsteczki lub fragmentu molekularnego D-H, gdzie D ma większą elektroujemność niż H, i atomem lub grupą atomów tej samej lub innej cząsteczki, dla którego istnieje dowód na tworzenie wiązania"*. Choć obecna definicja w żaden sposób nie odnosi się do elektroujemności atomu donora ani akceptora, do niedawna uważano, że tylko atomy wodoru związane z silnie elektroujemnym pierwiastkiem (o elektroujemności 3.0 lub większej) mogą być donorami wiązania wodorowego na skutek znacznej polaryzacji wiązania kowalencyjnego D-H i tworzenia cząstkowego ładunku dodatniego na atomie wodoru [Arunan, 2011].



Rys. 1. Opis geometryczny wiązania wodorowego [Steed, Atwood, 2000]

Zazwyczaj do opisu geometrii wiązań wodorowych stosuje się trzy parametry, w których występuje atom wodoru. Są to: odległości D-H (*r*), H···A (*d*) oraz kąt D-H···A (θ) (Rys. 1). Niekiedy jako czwarty parametr podaje się kąt H···A-Y (ϕ) na atomie akceptora. Ponadto, w opisie geometrii wiązań wodorowych stosuje się odległość niekowalencyjnego kontaktu D···A [Steed, Atwood, 2000].

Istnieje wiele kryteriów klasyfikacji wiązań wodorowych. Najprostsza z nich opiera się na podziale według energii oddziaływań. Według tego kryterium, wiązania wodorowe dzieli się na trzy ogólne kategorie: wiązania silne, średniej mocy oraz słabe (Tabela 1) [Jeffrey, 1997; Desiraju, Steiner, 1999; Robertson i in., 2017].

Charakterystyczną cechą silnych wiązań wodorowych jest ich znaczący kowalencyjny charakter. Mieszczą się one w zakresie energetycznym 15-40 kcal/mol. Typowa wartość kąta θ (D-H···A, gdzie D = F, O, N) jest bliska 180°, a odległość kontaktu D···A względnie krótka. Towarzyszy temu wydłużenie kowalencyjnego wiązania D-H w taki sposób, że atom wodoru leży prawie pośrodku kontaktu D···A. Takie wiązanie wodorowe niekiedy jest nazywane symetrycznym, a jego występowanie zostało potwierdzone za pomocą metod obliczeniowych. W tym podtypie wiązania wodorowego trudno jednoznacznie określić, który atom pełni funkcję donora, a który akceptora wiązania wodorowego. Należy mieć na względzie fakt, że dokładne położenie atomu wodoru jest silnie uzależnione od otoczenia chemicznego w sieci kryształu. Silne wiązanie wodorowe często powstaje między kwasem i sprzężoną z nim zasadą lub między zasadą i sprzężonym z nią kwasem. Założenie, jakoby wartość kąta D-H···A była zbliżona do 180°, jest prawdziwe tylko w przypadku dwucentrowych wiązań wodorowych, w których występuje tylko jeden donor i jeden akceptor. Znane są także rozwidlone wiązania wodorowe (trój- i czterocentrowe). Wielocentrowe wiązania wodorowe mają tendencję do znacznego zwiększenia odległości D···A i zredukowania wartości kąta D-H···A zwykle do 90-140° [Desiraju, Steiner, 1999; Corpinot, Bucar, 2019].

W przypadku wiązań wodorowych średniej mocy, których energia oddziaływań mieści się w zakresie 4-15 kcal/mol, zachodzi zmiana charakteru wiązania od *quasi*-kowalencyjnego

do elektrostatycznego. Oddziaływania te są zdecydowanie najczęściej spotykane z tego względu, że fragment molekularny O-H jest wszechobecny w układach biologicznych, a jego szczególna rola polega na udziale w stabilizacji struktury biomolekuł.

Tabela 1. Wybrane właściwości wiązań wodorowych klasyfikowanych według energii wiązania [Desiraju, Steiner, 1999]

charakterystyka	**silne**	**średniej mocy**	**słabe**
energia wiązania (-kcal/mol)	15-40	4-15	<4
przykłady	[N-H···N]$^+$ [O-H···O]$^-$ P-OH···O=P	O-H···O=C O-H···O-H N-H···O=C O-H···N N-H···N	C-H···O C-H···N N-H···π O-H···π
długości kontaktów między atomami	H···A = D-H	H···A > D-H	H···A >> D-H
wydłużenie wiązania D-H (Å)	0.05-0.2	0.01-0.05	<0.01
długość kontaktu D···A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.0-4.0
długość kontaktu H···A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.0-3.0
wartości kąta θ (D-H···A) (°)	175-180	140-180	90-180
wpływ na upakowanie cząsteczek w krysztale	silny	istotny	zróżnicowany
użyteczność w inżynierii krystalicznej	niepotwierdzona	użyteczne	częściowo użyteczne
kowalencyjność	wyraźna	słaba	znikoma
elektrostatyczność	znacząca	dominująca	umiarkowana

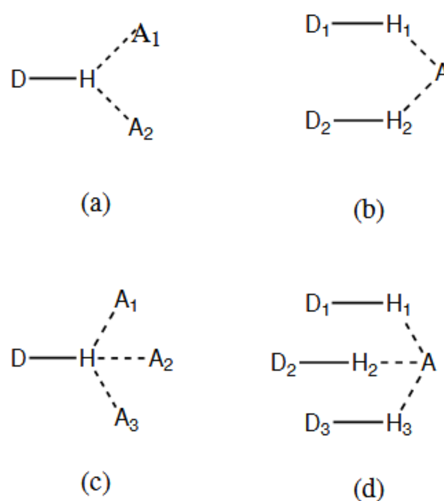
Odległości międzyatomowe mogą różnić się o więcej niż 0.5 Å w porównaniu z silnymi wiązaniami wodorowymi, a zakres kąta D-H···A mieści się w przedziale pomiędzy 180 a 140°. Bardzo silne i średniej mocy wiązania wodorowe mają największy wpływ na stabilizację struktury, właściwości fizyczne oraz reaktywność związków organicznych [Desiraju, Steiner, 1999].

Słabe oddziaływania wodorowe charakteryzują się wartościami energii wiązań mniejszymi niż 4 kcal/mol i posiadają cechy oddziaływań elektrostatycznych. Właściwość ta jest modyfikowana przez zmienne składowe sił dyspersyjnych i przenoszenia ładunku, które zasadniczo zależą od charakteru grupy donorowej i akceptorowej. Odległości międzyatomowe D···A mogą przyjmować wartości dochodzące nawet do 4.0 Å. Najsilniejsze z oddziaływań tego typu to wiązania takie jak O-H···Ph i C=C-H···O, które są porównywalne energetycznie do takich wiązań jak O-H···O-H. Najsłabsze z nich tworzą grupy metylowe i są niewiele silniejsze niż oddziaływania van der Waalsa [Desiraju, 1996]. Do słabych wiązań wodorowych zaliczane są również oddziaływania, w których donorami są fragmenty molekularne C-H, zaś akceptorami są atomy węgla, układy π-elektronowe oraz ciężkie atomy. Układy π-elektronowe

mogą być akceptorami wiązań wodorowych również wtedy, kiedy donorami są fragmenty molekularne, takie jak O-H lub N-H. Mogą także tworzyć interakcje ze słabymi donorami, takimi jak nienasycone węglowodory, czy CH_3Cl [Lutz i in., 1998].

Ze względu na wysoce kierunkową naturę i znaczącą siłę tego typu interakcji, wiązania wodorowe zostały określone jako kluczowy typ oddziaływań w chemii supramolekularnej i są uważane za szczególnie przydatne w inżynierii krystalicznej. Wiązania wodorowe odgrywają także istotną rolę w biologii molekularnej. Stabilizują strukturę białek i podwójną strukturę DNA oraz są odpowiedzialne za rozpoznawanie substratów przez enzymy [Desiraju, 1996].

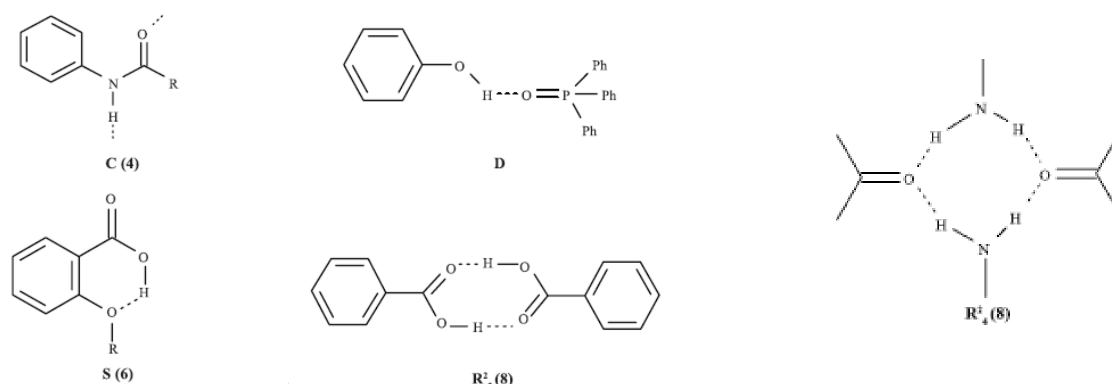
Wiązania wodorowe są także rozważane jako wielofunkcyjne interakcje dalekiego zasięgu, w których grupa D-H może być związana z więcej niż jednym akceptorem (Rys. 2). Mogą one być dwukrotnie lub wielokrotnie rozgałęzione zarówno względem grupy donorowej, jak i względem akceptora wiązania wodorowego. Mogłoby się wydawać, że wiązania rozgałęzione będą miały mniejszą energię niż nierozgałęzione, ze względu na fakt dzielenia gęstości elektronowej akceptora wiązania wodorowego pomiędzy dwa lub więcej donorów wiązania wodorowego, lub też ze względu na przyjmowanie przez donor wiązania wodorowego gęstości elektronowej od dwóch lub więcej atomów pełniących funkcję akceptora wiązania wodorowego. Wykazano, że rozgałęzione wiązania wodorowe mogą być nawet kilkukrotnie silniejsze niż wiązania nierozgałęzione o bardzo zbliżonych (lub takich samych w granicach błędu eksperymentalnego) parametrach geometrycznych, ze względu na bardziej złożony, niż tylko elektrostatyczny, charakter oddziaływań [Desiraju, Steiner, 1999].



Rys. 2. Przykłady rozgałęzionych wiązań wodorowych: a) dwukrotnie rozgałęziony donor wiązania wodorowego, b) dwukrotnie rozgałęziony akceptor wiązania wodorowego, c) trójkrotnie rozgałęziony donor wiązania wodorowego, d) trójkrotnie rozgałęziony akceptor wiązania wodorowego [Desiraju, Steiner, 1999]

Omawiając występowanie poszczególnych wiązań wodorowych w kontekście struktury kryształu molekularnego, istotne było opracowanie sposobu opisującego ich wzajemne połączenia w sieci kryształu. Taki sposób opisu wiązań wodorowych, nazwany „*teorią grafów*”, został stworzony i zastosowany przez zespół M. Etter [Etter, 1991; Bernstein, Davis, 1995]. Umożliwia on porównanie wielu struktur chemicznych pod względem geometrii oraz topologii oddziaływań międzycząsteczkowych [Etter, 1991].

Za pomocą „*teorii grafów*" wszystkie struktury krystaliczne stabilizowane poprzez wiązania wodorowe można opisać za pomocą czterech różnych motywów asocjacji (G) zwanych dimerami (D), łańcuchami (C – z ang. „*chain*"), pierścieniami (R – z ang. „*ring*") oraz motywem asocjacji wewnątrzcząsteczkowej (S – z ang. „*self*") (Rys. 3). Całkowita liczba atomów (w tym atomów wodoru) we wzorze jest określana jako stopień/wymiar motywu i jest podawana w nawiasach po desygnatorze motywu. Sumarycznie daje to deskryptor motywów oddziaływań wodorowych w postaci $G_d^a(n)$. Dla tych podstawowych oznaczeń dodaje się indeks dolny określający liczbę donorów wiązania wodorowego w analizowanym motywie i indeks górny oznaczający liczbę akceptorów.



Rys. 3. Przykłady zastosowania teorii grafów do opisu wybranych zespołów wiązań wodorowych (wewnątrz- i międzycząsteczkowych) [Bernstein, Davis, 1995]

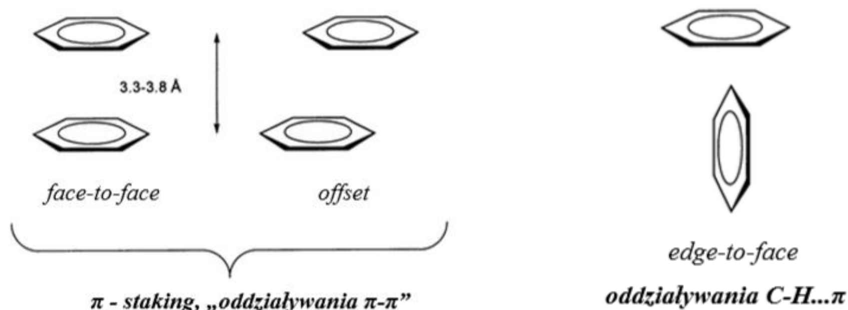
Nomenklatura taka może być stosowana zarówno dla prostych przypadków, kiedy występuje tylko jeden typ wiązania wodorowego i jeden rodzaj motywu, jak również w bardziej złożonych przypadkach, gdy istnieje więcej niż jeden motyw oddziaływań w strukturze kryształu [Etter i in., 1990b].

1.1.2. Oddziaływania układów aromatycznych

Oddziaływania międzycząsteczkowe typu π-π odgrywają ważną rolę w chemii supramolekularnej, rozpoznaniu molekularnym, powstawaniu kompleksów molekularnych, jak również w chemii koordynacyjnej oraz biochemii białek. Ponadto, znacząco wpływają na sposób upakowania cząsteczek związków organicznych w sieci kryształu [Umezawa, Nishio, 2002]. Oddziaływania π-stakingowe między pierścieniami arylowymi w parach komplementarnych zasad nukleinowych pomagają również stabilizować strukturę podwójnej helisy DNA.

Istnieją trzy główne typy wzajemnej orientacji cząsteczek: *offset* (C···C), *face-to-face* (C···C) oraz *edge-to-face* (C-H···π) (Rys. 4). Przeprowadzone badania potwierdziły, że interakcje międzywarstwowe są oddziaływaniami o charakterze elektrostatycznym, które powstają pomiędzy chmurami zdelokalizowanych *π*-elektronów w sąsiadujących pierścieniach aromatycznych, najczęściej wtedy, gdy różnią się one rozkładem gęstości elektronowej [Takahashi i in., 2000]. W celu określenia natury tych oddziaływań, wyjaśnienia różnorodności geometrii zaobserwowanej dla oddziaływań typu π-π i ilościowego opisu ich energii, Hunter i Sanders zaproponowali model oparty na wpływie sił elektrostatycznych i oddziaływań van der Waalsa [Hunter, Sanders, 1990]. Choć ich założenia uznaje się za zasadne, nadal istnieją

dyskusje na temat natury oddziaływań π-π. Jedna z hipotez podważa ważność i udział sił elektrostatycznych na rzecz sił dyspersyjnych Londona [Nishio, 2004].



Rys. 4. Wzajemna orientacja cząsteczek benzenu w oddziaływaniach π-π oraz C-H···π [Janiak, 2000]

Interakcje typu *edge-to-face* odpowiadają za charakterystyczne ułożenie cząsteczek „*w jodełkę*" w strukturach krystalicznych małocząsteczkowych węglowodorów aromatycznych, w tym benzenu. W przypadku dużych, wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, znaczenie tego typu interakcji zwiększa się wraz z liczbą pierścieni aromatycznych.

Zarówno interakcje π-π jak i C-H···π, choć stosunkowo słabe, są bardzo ważne w stabilizacji kompleksów molekularnych. Jakkolwiek, są one trudne do przewidzenia i kontroli, szczególnie w obecności innych, silniejszych interakcji [Bazzicalupi, Dapporto, 2004].

1.1.3. Oddziaływania van der Waalsa

Oddziaływania van der Waalsa są uważane za jedne z najbardziej powszechnych i ważniejszych interakcji w chemii supramolekularnej, ponieważ biorą udział w powstawaniu związków inkluzyjnych [Steed, Atwood, 2004].

Oddziaływania van der Waalsa są sumą sił: dyspersyjnych, elektrostatycznych, indukcyjnych i walencyjnych (odpychających). Są to oddziaływania słabej mocy wynikające z polaryzacji elektronowej. Do oddziaływań tego typu zalicza się interakcje dipol-dipol, dipol-dipol indukowany oraz między dipolami indukowanymi. Ze względu na zniekształcenie w rozkładzie ładunku w cząsteczkach dipoli, jedna strona cząsteczki jest zawsze bardziej dodatnia, a strona przeciwna – ujemna. Na skutek oddziaływań elektrostatycznych dodatni ładunek dipola jednej cząsteczki zbliża się do ujemnego ładunku dipola innej cząsteczki. Moment dipolowy może być również wyindukowany w cząsteczce znajdującej się w pobliżu cząsteczki polarnej; wtedy takie oddziaływanie nazywamy indukowanym. Oddziaływania dyspersyjne występują pomiędzy dipolami indukowanymi. Występują one zawsze, niezależnie od tego, czy cząsteczki o trwałych momentach dipolowych są obecne w otoczeniu. Ich obecność tłumaczy się faktem, że w danym momencie rozkład ładunku w przestrzeni wokół jądra nie jest zawsze symetryczny w stosunku do ładunku jądra [Bielański, 2005].

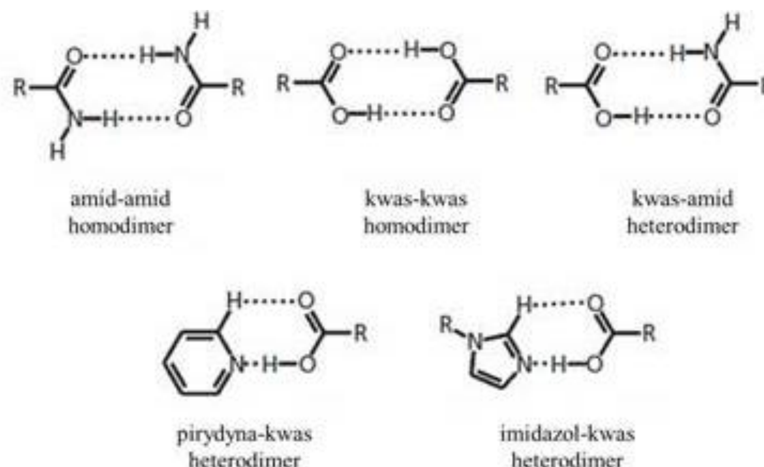
1.2. Syntony supramolekularne

Inżynieria krystaliczna posługuje się „*syntonami supramolekularnymi*" do projektowania i otrzymywania układów molekularnych posiadających zmodyfikowane właściwości związków wyjściowych [Desiraju, 2007]. Desiraju określił syntony supramolekularne jako jednostki

strukturalne, które mogą powstawać i łączyć się poprzez możliwe operacje symetryczne obejmujące interakcje międzycząsteczkowe. Odgrywają one znaczącą rolę w inżynierii krystalicznej, ponieważ reprezentują schematy specyficznych oddziaływań pomiędzy grupami funkcyjnymi. Są więc jednostkami strukturalnymi, które zawierają wszystkie geometryczne i chemiczne uwarunkowania związane z takim oddziaływaniem. Wykorzystanie wiedzy na temat syntonów w syntezie supramolekularnej stwarza duże prawdopodobieństwo, że zostanie ona przeprowadzona w sposób jednoznaczny i odtwarzalny [Desiraju, 1996].

Wykorzystanie takiego syntonu może być efektywne, gdy jest on na tyle stabilny, że dominuje nad pozostałymi możliwymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi [Mishra i in., 2015]. Ze względu na siłę wiązania oraz kierunkowość najczęściej wykorzystywane w projektowaniu nowych struktur krystalicznych są wiązania wodorowe typu O-H···O, O-H···N oraz N-H···N. Oprócz silnych i kierunkowych oddziaływań, syntony mogą także bazować na słabych oddziaływaniach niekowalencyjnych typu C-H···O, C-H···N oraz na interakcjach pomiędzy heteroatomami (Br···Br, I···O, I···N) [Vishweshwar i in., 2002].

Zaworotko wyróżnia dwa główne typy syntonów supramolekularnych; są to homosyntony oraz heterosyntony (Rys. 5) [Walsh i in., 2003; Almarsson, Zaworotko, 2004; Chitra i in., 2012].



Rys. 5. Przykłady syntonów supramolekularnych typowych dla ko-kryształów

Homosyntony składają się z takich samych dwóch grup funkcyjnych kontaktujących się poprzez oddziaływanie niekowalencyjne (np. dimery kwasów karboksylowych czy amidów), w odróżnieniu od heterosyntonów, które składają się z dwóch różnych, ale komplementarnych grup funkcyjnych (np. pirydyna···kwas karboksylowy, kwas karboksylowy···amid, alkohol···pirydyna) [Hemamalini i in., 2014].

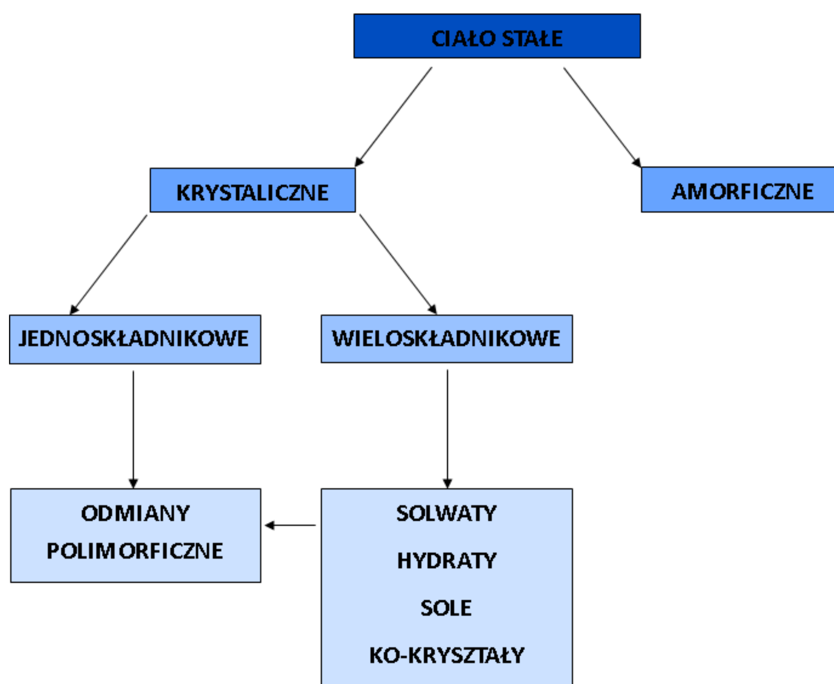
Heterosyntony supramolekularne występują w przewadze w porównaniu z homosyntonami i bardziej sprzyjają tworzeniu ko-kryształów. Interakcje pomiędzy cząsteczkami w heterosyntonach są energetycznie korzystniejsze, wskutek czego tworzące się ko-kryształy są stabilne termodynamicznie [Douroumis i in., 2017]. Ponieważ znaczenie i przydatność syntonów supramolekularnych w inżynierii kryształów nieustannie wzrasta, istnieje zapotrzebowanie na proste, ale dokładne metody ich identyfikacji [Mukherjee i in., 2013]. Znajomość zasad tworzenia syntonów supramolekularnych oraz teorii grafów stosowanych do opisu wiązań wodorowych jest przydatna zarówno na etapie projektowania jak i dalszej analizy struktury krystalicznej ko-kryształów [Yadav i in., 2009; Etter, 1991].

Najbardziej popularnymi grupami funkcyjnymi, które mogą być angażowane w tworzenie syntonów supramolekularnych są grupy karboksylowe, hydroksylowe oraz amidowe. Szerokie badania nad wiązaniami wodorowymi w układach wieloskładnikowych prowadziła M. Etter, która dowiodła, że w sieci krystalicznej tworzone są powtarzające się motywy asocjacyjne, co można wykorzystać w projektowaniu nowych form związków chemicznych [Etter, 1991].

2. Klasyfikacja ciał stałych

Substancje w stałym stanie skupienia mogą występować w postaci amorficznej lub krystalicznej. W krystalicznym ciele stałym atomy lub jony, czy też cząsteczki są zorganizowane w określonym porządku, tworząc powtarzający się układ molekuł w trzech kierunkach krystalograficznych. Krystaliczne ciała stałe mogą być zbudowane z jednego lub więcej składników. Poprzez utworzenie połączeń niekowalencyjnych na poziomie supramolekularnym możliwe jest otrzymanie kryształów wieloskładnikowych (Rys. 6).

Ko-kryształy należą do układów wieloskładnikowych i są stosunkowo nową klasą związków chemicznych. Układami wieloskładnikowymi są też solwaty (w tym hydraty) oraz sole [Malamatari i in., 2017].

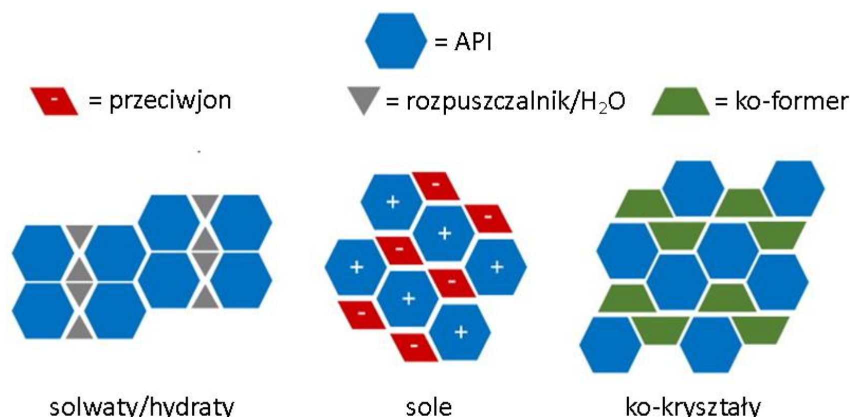


Rys. 6. Formy ciał stałych, w jakich może występować substancja biologicznie aktywna [Karagianni i in., 2018]

Różnica w klasyfikacji solwatów, ko-kryształów i soli dotyczy stanu skupienia wyjściowych składników, a także sposobu ich wzajemnego oddziaływania w sieci krystalicznej. W przypadku solwatów / hydratów, przynajmniej jeden z komponentów występuje w temperaturze pokojowej w stanie ciekłym [Steed, 2013]. Z kolei składniki ko-kryształu w temperaturze pokojowej pozostają neutralnymi ciałami stałymi (Rys. 7) [Aakeröy, Salmon, 2005].

Krystaliczne formy substancji aktywnej są zdecydowanie bardziej preferowane w badaniach i zastosowaniu niż amorficzne ciała stałe czy roztwory stałe, ponieważ są bardziej stabilne w warunkach zmiennej temperatury i ciśnienia, a także łatwiej je oczyścić. Ponadto, niektóre właściwości fizykochemiczne związków, takie jak szybkość rozpuszczania czy rozpuszczalność, mogą być w pewnym zakresie modyfikowane, gdy są one składnikiem nowej fazy, a to może zmieniać ich biodostępność [Shan, Zaworotko, 2008; Vioglio i in., 2017]. Również w przemyśle farmaceutycznym związki o budowie krystalicznej są preferowane ze

względu na większą stabilność na etapie otrzymywania, dystrybucji oraz przechowywania [Blagden i in., 2007; Schultheiss, Newman, 2009].



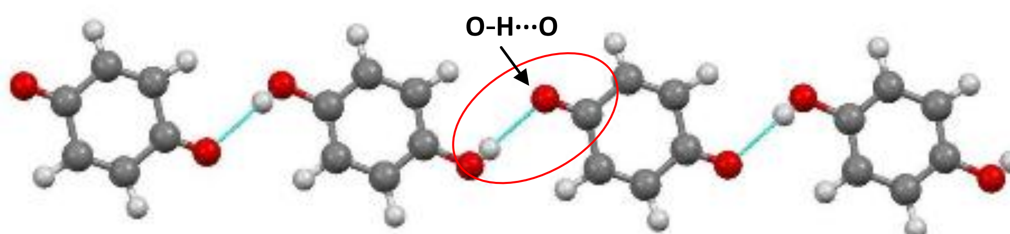
Rys. 7. Schemat budowy układów, w jakich może krystalizować substancja aktywna biologicznie [Vioglio i in., 2017]

Dowodem na intensywny wzrost zainteresowania tematyką ko-kryształów może być fakt, że przed rokiem 1960 odnotowano zaledwie kilka prac poświęconych ko-kryształom [Etter, 1991], a obecnie jest ich kilka tysięcy [CSD, 2019]. Aktualnie stanowią one mniej niż 0.5% wszystkich struktur krystalicznych zarchiwizowanych w bazie danych strukturalnych CSD [CSD, 2019].

2.1. Ko-kryształy i sole – definicje

Zjawisko ko-krystalizacji jest znane od ponad 150 lat, jednakże na szerszą skalę zaczęto je wykorzystywać dopiero pod koniec XX wieku do otrzymywania nowych form substancji biologicznie aktywnych (API) [Qiao, 2011].

Pierwszym związkiem nazwanym jako *„krystaliczny układ wieloskładnikowy”* był chinhydron, otrzymany na drodze mechanochemicznej syntezy przez F. Wöhlera w 1884 roku [Wöhler, 1884]. Jest to dwuskładnikowy kompleks chinonu i hydrochinonu w stosunku stechiometrycznym 1:1 w postaci czarnozielonych kryształów. Składniki chinhydronu w sieci krystalicznej występują naprzemiennie i oddziałują poprzez wiązania wodorowe typu O-H···O, utworzone pomiędzy hydroksylowymi grupami hydrochinonu, a ketonowymi ugrupowaniami chinonu (Rys. 8) [Sakurai, 1968].



Rys. 8. Struktura krystalicznego chinhydronu (refcode: QUIDON01; [CSD, 2019])

W tamtym czasie z powodzeniem otrzymywano także układy wieloskładnikowe zbudowane z halogenowanych chinonów [Stahly, 2009]. Otrzymane pod koniec XIX wieku krystaliczne kompleksy molekularne opisano w monografii „*Organische Molekülverbindungen*" [Pfeiffer, 1922]. Podzielono je na dwie główne grupy: pierwszą stanowiły wyłącznie ko-kryształy zbudowane z komponentów organicznych, a drugą – połączenia komponentów organicznych i nieorganicznych.

Natomiast po raz pierwszy wyrażenie „*ko-kryształ"* było użyte przez M. C. Etter i T. W. Panunto w 1988 roku do opisu dwuskładnikowego kompleksu molekularnego 1,3-bis(*m*-nitrofenylo)mocznika z *N,N'*-difenylomocznikiem [Panunto, Etter, 1988]. Termin „*ko-kryształ*" szybko trafił do powszechnego użycia dla określenia kryształu molekularnego, który jest zbudowany z dwóch różnych, neutralnych molekuł występujących w postaci stałej w warunkach standardowych [Panunto, Etter, 1988; Aakeröy i in., 2014].

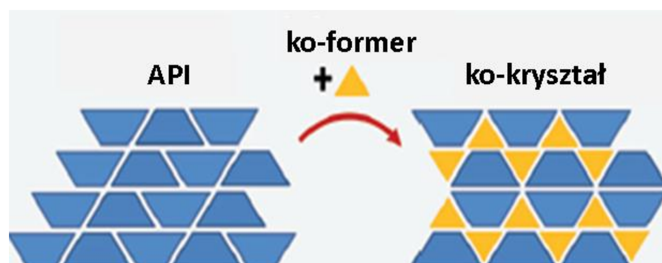
Od chwili odkrycia ko-kryształów poszukuje się precyzyjnej definicji, która odzwierciedlałaby naturę chemiczną, skład oraz strukturę tych faz. Definicja ta ma jednoznacznie rozróżniać je od innych form, w jakich mogą występować związki chemiczne, takich jak sole czy solwaty [Aitipamula, 2009]. Główną niedoprecyzowaną kwestią w opisie ko-kryształów wciąż pozostaje temat ich nazewnictwa chemicznego. Okazuje się, że termin „*ko-kryształ*", choć prosty w odbiorze, nie jest doskonały. W 2003 roku G. Desiraju stwierdził, że "*kompleks molekularny*" jest lepszym określeniem, ponieważ pojęcie "*ko-kryształ*" sugeruje, że struktura wykazuje cechy wspólne fazy mieszanej oraz poszczególnych, indywidualnych składników [Desiraju, 2003]. J. Dunitz podał zbyt szerokie znaczenie określenia "*kompleks molekularny*" jako kontrargument w kwestii nazewnictwa [Dunitz, 2003; James i in., 2012]. A. Bond zauważył, że punktem wspólnym dla definicji proponowanych przez G. Desiraju oraz J. Dunitza byłby termin „*wieloskładnikowy krystaliczny kompleks molekularny*", jednakże byłby on trudny do spopularyzowania [Bond, 2007]. Poza tym, określenie to wydaje się być zbyt ogólne, ponieważ ko-kryształy stanowią jedynie podzbiór układów klasyfikowanych jako krystaliczne układy wieloskładnikowe. Takie podejście pozwalałoby uznać jako ko-kryształy także formy krystaliczne, które według innych badaczy należałoby zaklasyfikować jako hydraty, solwaty czy kryształy mieszane [Dunitz, 2003; Bond, 2007].

Szeroko prowadzone rozważania nad precyzyjną definicją ko-kryształow dotyczą też liczby komponentów wchodzących w skład ko-kryształu. Z reguły badacze są zgodni, co do tego, że ko-kryształ powinien być zbudowany przynajmniej z dwóch składników, które w warunkach standardowych pozostają ciałami stałymi [Aitipamula i in., 2012]. Nie wszystkie proponowane definicje uwzględniają również charakter oddziaływań pomiędzy składnikami w sieci krystalicznej ko-kryształu. M. Zaworotko w swoich pracach wielokrotnie podkreśla, że oddziaływania te są natury niekowalencyjnej [Zaworotko, 2001]. Podobne stanowisko w tej sprawie zajmują W. Jones oraz A. Nangia [Jones i in., 2006; Bhogala, Nangia, 2008].

Wątpliwą kwestię stanowi też pisownia. Zarówno A. Bond, jak i J. Dunitz zalecają, aby przedrostek „*ko*" traktować w kontekście wieloskładnikowości kryształu i pisać rozłącznie jako „*ko-kryształ*". W literaturze można spotkać się zarówno z pisownią rozdzielną oraz łączną. W 2012 r. czterdziestu jeden autorów podjęło próbę [Aitipamula i in., 2012] opracowania spójnej definicji ko-kryształów, ale wciąż trwają dyskusje nad jej ostateczną wersją. Później FDA opracowała ścisłą definicję ko-kryształu farmaceutycznego [FDA, 2016] (Rys. 9).

Na chwilę obecną najbardziej precyzyjną i najczęściej stosowaną w literaturze definicją ko-kryształów, którą przyjęłam również w niniejszej pracy, jest definicja zaproponowana

w 2005 roku przez Aakeröya i Salmona [Aakeröy, Salmon, 2005]. Określa ona ko-kryształy jako „*homogenne struktury krystaliczne zawierające dwa lub więcej różnych chemicznie komponentów w określonym stosunku stechiometrycznym; komponenty te są neutralnymi reagentami, które pozostają ciałami stałymi w temperaturze otoczenia*".



Rys. 9. Schemat powstawania ko-kryształów farmaceutycznych poprzez wbudowanie ko-formera w sieć krystaliczną czystej API [Viertelhaus, Hafner, 2015]

Należy zauważyć, że definicja ta nie precyzuje rodzaju wiązań występujących pomiędzy składnikami ko-kryształów. Zagadnienie to jest istotne, ponieważ sposób wzajemnego oddziaływania składników w sieci kryształu rozróżnia ko-kryształy od soli [Aakeröy, Salmon, 2005].

Na podstawie przytoczonych przykładów widać, że konstruowanie precyzyjnej definicji ko-kryształów na tę chwilę nie zostało zakończone. Dla przedstawienia skali dyskutowanego problemu wybrałam najczęściej prezentowane w literaturze stanowiska naukowców dotyczące definicji „*ko-kryształu*" (Tabela 2). Naukowcy zajmujący się chemią ciała stałego są zgodni, co do tego, że brak ścisłej i jednoznacznej definicji ko-kryształu może prowadzić do zawiłości w klasyfikacji ciał stałych.

Z kolei, krystaliczne substancje stałe zawierające dwie lub większą liczbę form jonowych są określane jako sole. Inna z definicji traktuje sole jako układy wieloskładnikowe, w których proton zostaje przeniesiony z cząsteczki o charakterze kwasowym na cząsteczkę o charakterze zasadowym, skutkiem czego jest ich występowanie w postaci jonów [Aakeröy i in., 2007].

Według definicji IUPAC „*sól to związek chemiczny składający się z kationu i anionu*" [McNaught, Wilkinson, 1997]. Z farmaceutycznego punktu widzenia, sól jest zbudowana z substancji biologicznie aktywnej występującej w postaci kationu, anionu lub jonu obojnaczego oraz przeciwjonu, którym może być inna cząsteczka lub atom posiadający ładunek. Warunek równowagi ładunkowej oznacza, że sól musi posiadać ściśle określony stosunek stechiometryczny składników [Bond, 2011].

Tabela 2. Definicje ko-kryształów według wybranych naukowców

autor	definicja ko-kryształu
[Almarsson, Zaworotko, 2004]	„ko-kryształy powstają z obojętnej lub zjonizowanej cząsteczki związku oraz ko-formera, które w sieci krystalicznej łączą się poprzez niekowalencyjne oddziaływania międzycząsteczkowe”
[Aakeröy, Salmon, 2005]	„homogenne struktury krystaliczne zawierające dwa lub więcej różnych chemicznie komponentów w określonym stosunku stechiometrycznym, przy czym komponenty te są neutralnymi reagentami, które pozostają ciałami stałymi w temperaturze otoczenia”
[Jones i in., 2006]	„krystaliczny kompleks, który składa się z dwóch chemicznie różnych, obojętnych cząsteczek w tej samej sieci krystalicznej i kontaktujących wzajemnie poprzez oddziaływania niekowalencyjne, którymi najczęściej są wiązania wodorowe”
[Stahly, 2007]	„organiczny kompleks molekularny, który zawiera dwie lub więcej różnych chemicznie cząsteczek w komórce elementarnej kryształu i charakteryzuje się unikalną strukturą krystaliczną”
[Childs, Hardcastle, 2007]	„krystaliczny materiał zbudowany z dwóch lub więcej składników, zazwyczaj w określonym stosunku stechiometrycznym, przy czym jeden ze składników może być zarówno atomem, związkiem jonowym lub obojętną cząsteczką”
[Bond, 2007]	„synonimiczne określenie dla wieloskładnikowego kompleksu molekularnego”
[Lara-Ochoa, Espinosa-Perez, 2007]	„kryształ stabilizowany przez heterosyntony, tworzące wiązania wodorowe lub inny rodzaj międzycząsteczkowych oddziaływań niekowalencyjnych, którego wszystkie składniki w czystej postaci są ciałami stałymi w temperaturze otoczenia”
[Bhogala, Nangia, 2008]	„wieloskładnikowe ciało stałe zbudowane z dwóch lub więcej składników oddziałujących wzajemnie poprzez kontakty międzycząsteczkowe”
[Aitipamula i in., 2012]	„stałe, krystaliczne układy jednofazowe, składające się z dwóch lub więcej różnych cząsteczek obojętnych lub jonów w stosunku stechiometrycznym”
[FDA, 2016]	„krystaliczne materiały złożone z dwóch lub więcej różnych chemicznie cząsteczek w tej samej sieci krystalicznej, oddziałujących wzajemnie w sposób niejonowy i niekowalencyjny”

2.2. Ko-kryształy i sole farmaceutyczne

Ko-kryształy farmaceutyczne są grupą związków znaną od dawna, ale wciąż relatywnie słabo zbadaną [Shan, Zaworotko, 2008].

Według patentu z 1935 roku, pierwszymi związkami biologicznie aktywnymi, budującymi kryształy molekularne, były pochodne kwasu barbiturowego oraz aminopirydyny [Heyden, 1935]. Z kolei sulfonamidy należą do najwcześniej opisanych farmaceutyków, które były poddawane współkrystalizacji [Blagden i in., 2007]. Systematyczne badania farmaceutycznych ko-kryształów rozpoczęły się na początku lat 90-tych w grupie M. R. Cairy [Caira, 1992], gdzie otrzymano ko-kryształy aspiryny, kwasu 4-aminosalicylowego, benzoesowego, salicylowego oraz kwasu antranilowego z sulfadymidyną, a także w grupie M. Zaworotko [Almarsson, Zaworotko, 2004], który ko-krystalizował *R,S*-ibuprofen, *R,S*-flurbiprofen oraz aspirynę z 4,4'-bipirydyną. Otrzymali oni także szereg ko-kryształów z karbamazepiną [Fleischman i in., 2003; James, 2012].

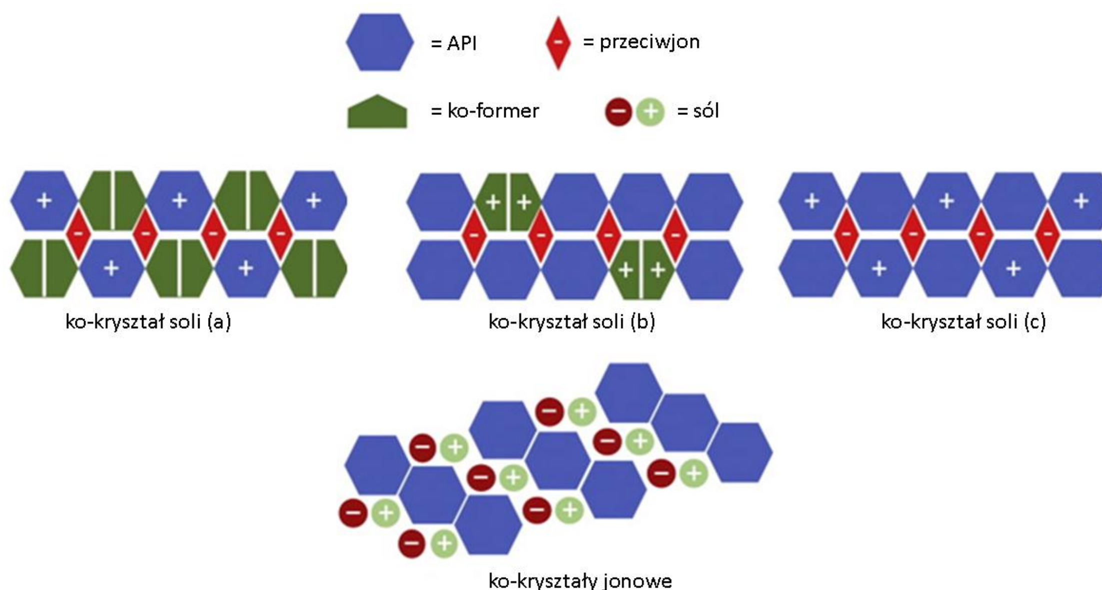
Tworzenie soli jest wynikiem transferu protonu pomiędzy związkami o charakterze kwasowym i zasadowym [Grothe, 2016]. Utworzenie soli jest możliwe wtedy, kiedy cząsteczka posiada zdolne do jonizacji grupy funkcyjne [Wouters, Quere, 2011]. Szacuje się, że ponad 50% leków dostępnych na rynku występuje w postaci soli [Serajuddin, 2007]. Wykaz produkowanych obecnie przez przemysł farmaceutyczny leków w postaci ko-kryształów lub soli załączyłam w postaci suplementu do pracy [Suplement S2 – str. 139]. Takie zmodyfikowane układy charakteryzują się odmiennymi właściwościami fizykochemicznymi w porównaniu z aktywnym, neutralnym związkiem [Samie i in., 2017]. Planowanym efektem tworzenia ko-kryształów lub soli farmaceutycznych jest uzyskanie fazy o właściwościach fizykochemicznych różniących się od czystych składników (API oraz ko-formera) bez tworzenia i/lub zerwania wiązań kowalencyjnych [Jayasankar i in., 2006; Jayasankar, 2008]. Utworzenie innej formy substancji biologicznie aktywnej może poprawić właściwości termiczne, stabilność chemiczną i fizyczną, rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, biodostępność, czy też właściwości farmakokinetyczne leku [Feng i in., 2012].

2.3. Ko-kryształy jonowe i sole ko-kryształów

Interesującym podzbiorem ko-kryształów są ko-kryształy jonowe oraz sole ko-kryształów. Ko-kryształy jonowe w sieci kryształu zawierają substancję aktywną biologicznie oraz sól nieorganiczną, np. NaCl lub $CaCl_2$. W takim układzie API występuje jako cząsteczka obojętna chemicznie. Badania nad ko-kryształami jonowymi prowadzi Braga [Braga i in., 2011]. W celu poprawy rozpuszczalności pochodnych kwasu barbiturowego grupa Bragi otrzymywała m.in. ko-kryształy jonowe z halogenkami metali, np. z jodkiem wapnia. Poprawę właściwości fizykochemicznych zaobserwowano także w przypadku ko-krystalizacji nikotynamidu oraz piracetamu z $MgCl_2$, $CaCl_2$ oraz solami litu [Braga i in., 2012; Grepioni i in., 2014].

Składniki w sieci krystalicznej ko-kryształów soli mogą występować w kilku możliwych wariantach chemicznych przedstawionych poniżej (Rys. 10). Pierwszy przypadek ma miejsce, gdy API posiada ładunek, dla którego istnieje przeciwjon, zaś ko-former występuje w postaci obojętnej (a). W drugim przypadku to ko-former bierze udział w tworzeniu soli, natomiast API pozostaje w formie obojętnej (b). Z kolei trzecia możliwość to API występujący w dwóch formach – obojętnej i swojej własnej soli (c) [Vioglio i in., 2017].

Przykładem ko-kryształu soli dostępnej na rynku jest lek przeciwdrgawkowy o nazwie *Depakote*® zawierający walproinian sodu jako substancję aktywną oraz kwas walproinowy w roli ko-formera. Lek ten charakteryzuje się zwiększoną stabilnością termiczną w porównaniu z czystym API [Duggirala i in., 2016].



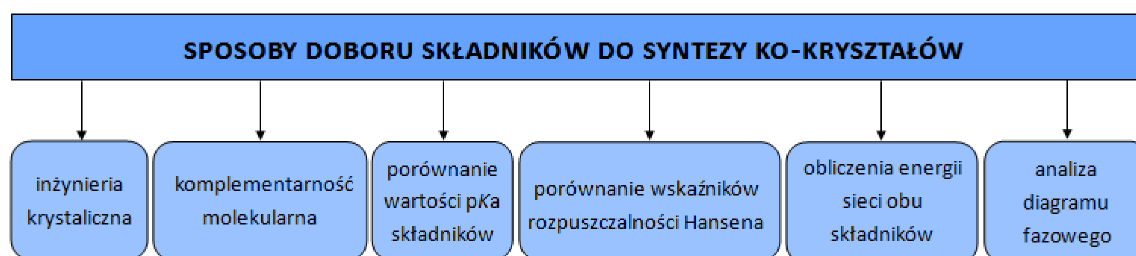
Rys. 10. Formy chemiczne i przykładowe ułożenie cząsteczek w sieci krystalicznej ko-kryształów soli i ko-kryształów jonowych [Vioglio i in., 2017]

3. Otrzymywanie ko-kryształów

3.1. Dobór składników do współkrystalizacji

Choć proces ko-krystalizacji jest odkryty i wykorzystywany od dawna, jego mechanizm nadal pozostaje nie do końca rozpoznany. Nie każda para wybranych związków utworzy ko-kryształ. Na przykład, baza CSD zawiera informacje dla około 40 ko-kryształów karbamazepiny, podczas gdy otrzymanie ko-kryształów z artemizyną stanowi bardzo poważne wyzwanie i danych strukturalnych dla takich faz jest zaledwie kilka [Karki i in., 2010].

Planowanie syntezy ko-kryształów należy rozpocząć od wyboru ko-formerów, które potencjalnie będą współkrystalizowały z wybraną substancją aktywną. Takie związki powinny być nietoksyczne i znajdować się na liście GRAS [Schultheiss, Newman, 2009]. Oznacza to również, że mogą być stosowane i przetwarzane w celach farmaceutycznych [Blagden i in., 2007]. Doboru ko-formera można dokonać między innymi uwzględniając zasady inżynierii krystalicznej oraz komplementarności molekularnej (Rys. 11). Strategie te są do siebie ideologicznie podobne i opierają się na zdolności grup funkcyjnych obecnych w cząsteczce do tworzenia wiązań wodorowych.



Rys. 11. Strategie doboru składników do syntezy ko-kryształów [Thipparaboina i in., 2016]

Tworzenie ko-kryształów można w pewnym stopniu zracjonalizować, biorąc pod uwagę potencjalne donory i akceptory wiązania wodorowego w cząsteczkach związków chemicznych, które mają zostać poddane współkrystalizacji. Po szczegółowym zbadaniu preferencji w upakowaniu cząsteczek i topologii wiązań wodorowych w kryształach wielu organicznych związków, Etter [Etter i in., 1990a] i współpracownicy zaproponowali wytyczne w postaci szesnastu zasad. Miały one na celu ułatwienie racjonalnego projektowania faz krystalicznych, w których molekuły wzajemnie oddziałują poprzez wiązania wodorowe. Pierwsze trzy punkty odnoszą się do każdego wiązania wodorowego. Po pierwsze, oddziaływania te tworzą się pomiędzy najlepszymi donorami i akceptorami protonów, przy czym obowiązuje „hierarchia preferowanych oddziaływań". Ponadto, wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe zamykające pierścień sześcioczłonowy są bardziej preferowane niż międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. W punkcie trzecim jest mowa o tym, że najlepsze donory i akceptory wiązań wodorowych, pozostałe po utworzeniu oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych, będą angażowały się w powstawanie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych [Yadav i in., 2009; Kuminek i in., 2016].

O ile założenia inżynierii krystalicznej sprawdzają się dla prostych cząsteczek, to w przypadku występowania wielu donorów i akceptorów wiązań wodorowych lub gdy cząsteczka związku chemicznego pozbawiona jest potencjalnych miejsc wiązania wodoru, jest to bardziej skomplikowane. Planując syntezę ko-kryształów, należy brać pod uwagę hierarchię oraz współzawodnictwo syntonów supramolekularnych, które mogą się utworzyć.

Fábián [Fábián, 2009] opracował reguły pomocne przy doborze składników potencjalnego ko-kryształu, rozważając zestaw parametrów opisujących czasteczki, takich jak rozmiar, polarność i liczbę donorów i akceptorów:

- ko-kryształ będą tworzyły cząsteczki o zbliżonej polarności,
- dopasowanie cząsteczek pod względem kształtu jest ważniejsze niż dopasowanie pod względem wymiarów,
- znajomość liczby i rodzaju donorów i akceptorów wiązania wodorowego jest niewystarczająca do określenia komplementarności dwóch cząsteczek,
- powstawanie syntonów jest zależne od siły tworzonych wiązań wodorowych, a nie od liczby dostępnych donorów i akceptorów [Fábián, 2009].

Możliwe jest także przewidywanie tworzenia krystalicznych adduktów oparte na porównaniu wartości p*K*a. Uważa się, że sól powstaje, jeśli różnica między wartościami p*K*a zasady i kwasu (Δp*K*a) wynosi > 3, podczas gdy Δp*K*a < 0 będzie na ogół powodować tworzenie ko-kryształu [Bhogala i in., 2005]. Z kolei wartość Δp*K*a mieszcząca się w zakresie 0–3 może skutkować powstawaniem kompleksów molekularnych, w których spotykane są

stany współdzielenia protonu pomiędzy cząsteczkę kwasu i zasady lub stany pośrednie, które można opisać jako hybrydy sól/ko-kryształ [Childs i in., 2007]. Po przestudiowaniu 6465 kompleksów krystalicznych zawartych w CSD Cruz-Cabeza i współpracownicy opisali relacje liniowe między Δp*K*a, a możliwością transferu protonów między parami kwasowo-zasadowymi [Cruz-Cabeza, 2012]. Dla cząsteczek API zawierających kwasową lub zasadową grupę funkcyjną, reguła ta może zostać wykorzystana do zaprojektowania i otrzymania krystalicznych soli składnika aktywnego leku. Szczególnie podatne na tworzenie soli są leki, takie jak aspiryna, diklofenak czy ibuprofen, zawierające jako podstawniki grupy karboksylowe [Sarma i in., 2011].

Przy doborze składników istotne są również metody wykorzystujące porównanie wskaźnika rozpuszczalności Hansena [Mohammad i in., 2011], energii sieci krystalicznej reagentów i adduktu oraz analizę diagramów fazowych rozpuszczalności i topnienia [Thipparaboina i in., 2016]. Para API·ko-former jest następnie sprawdzana eksperymentalnie pod kątem możliwości utworzenia ko-kryształu. Ko-kryształy można otrzymywać metodami wykorzystującymi tylko ciała stałe lub też z udziałem rozpuszczalnika, który pełni rolę pomocniczą. Metody rozpuszczalnikowe obejmują odparowanie rozpuszczalnika z przesyconego roztworu przynajmniej dwóch składników [Steed, 2013], nagłe przechłodzenie przesyconego roztworu, krystalizację w zawiesinie oraz sonifikację. Metodą wykorzystującą ciała stałe w syntezie ko-kryształów jest mechanochemia [Takacs, 2014]. Poszczególne metody otrzymywania krystalicznych układów wieloskładnikowych z wykorzystaniem metod opartych na użyciu rozpuszczalnika zostaną omówione poniżej.

3.2. Rozpuszczalnikowe metody otrzymywania ko-kryształów

Najprostszym podejściem są próby krystalizacji stechiometrycznej mieszaniny dwóch związków z szeregu rozpuszczalników. Taka strategia może być skuteczna, jednakże użyte składniki mogą krystalizować jako odrębne fazy ze względu na różnice rozpuszczalności w stosowanych rozpuszczalnikach [Pindelska i in., 2017]. Właściwie dobrany rozpuszczalnik ukierunkowuje oddziaływania międzycząsteczkowe i umożliwia utworzenie ko-kryształu. Jak łatwo zauważyć, znaczenie rozpuszczalnika w procesie ko-krystalizacji jest niezwykle istotne i na szeroką skalę prowadzi się badania nad jego rolą w zarodkowaniu kryształów [Vishweshwar i in., 2006]. Otrzymywanie ko-kryształów poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika z przesyconego roztworu jest uzasadnione w przypadku, gdy składniki, które mają utworzyć ko-kryształ charakteryzują się zbliżoną rozpuszczalnością w danym rozpuszczalniku, a sam proces ko-krystalizacji jest uprzywilejowany termodynamicznie. Nie oznacza to, że ko-kryształ powstanie w każdym przypadku [Vishweshwar i in., 2006; Yadav i in., 2009]. Nagłe przechłodzenie przesyconego roztworu zazwyczaj prowadzi do większej efektywności syntezy [Braga i in., 2007].

Inną metodą otrzymywania ko-kryształów jest krystalizacja w zawiesinie. Podobnie jak w przypadku zwykłej krystalizacji z roztworu, ważną kwestią jest odpowiedni dobór rozpuszczalnika. Utworzoną zawiesinę zazwyczaj miesza się w temperaturze pokojowej przez kilka dni. Po tym czasie otrzymane ciało stałe dekantuje się i osusza. Tak otrzymany stały produkt charakteryzuje się za pomocą rentgenografii proszkowej [Yadav i in., 2009].

Otrzymanie ko-kryształów na drodze sonifikacji polega na wykorzystaniu ultradźwięków. Zazwyczaj składniki w ustalonym stosunku stechiometrycznym są mieszane

z odpowiednim rozpuszczalnikiem, tak, aby utworzyły zawiesinę, która następnie jest poddana procesowi sonifikacji. Rozpuszczalnik stanowi medium sprzyjające utworzeniu ko-kryształu, zaś sonifikacja ułatwia powstawanie zarodków krystalizacji [Schultheiss, Newmann, 2009].

3.3. Metody bezrozpuszczalnikowe syntezy ko-kryształów - synteza mechanochemiczna

Według definicji podanej przez Balaza, „*mechanochemia*” stanowi obszar chemii związany z chemicznymi lub fizykochemicznymi przemianami substancji we wszystkich stanach skupienia, zachodzącymi na skutek wpływu energii mechanicznej [Balaz, 2008].

W praktyce, mechanochemia odnosi się do reakcji prowadzonych w temperaturze otoczenia, w których reagentami zazwyczaj są ciała stałe [James i in., 2013]. Reakcje te indukowane są przez wkład energii mechanicznej uzyskanej np. w czasie ucierania składników w młynach kulowych. Warunki, w jakich zachodzą reakcje mechanochemiczne umożliwiają zbadanie samoorganizacji molekularnej przy braku wpływu rozpuszczalników, różnic rozpuszczalności i problemów związanych z solwolizą. Stąd też mechanochemia stanowi potencjalne narzędzie do badania rozpoznania molekularnego i do tworzenia złożonych struktur w oparciu o oddziaływania niekowalencyjne w chemii supramolekularnej [Tan i in., 2016; Friščić i in., 2019].

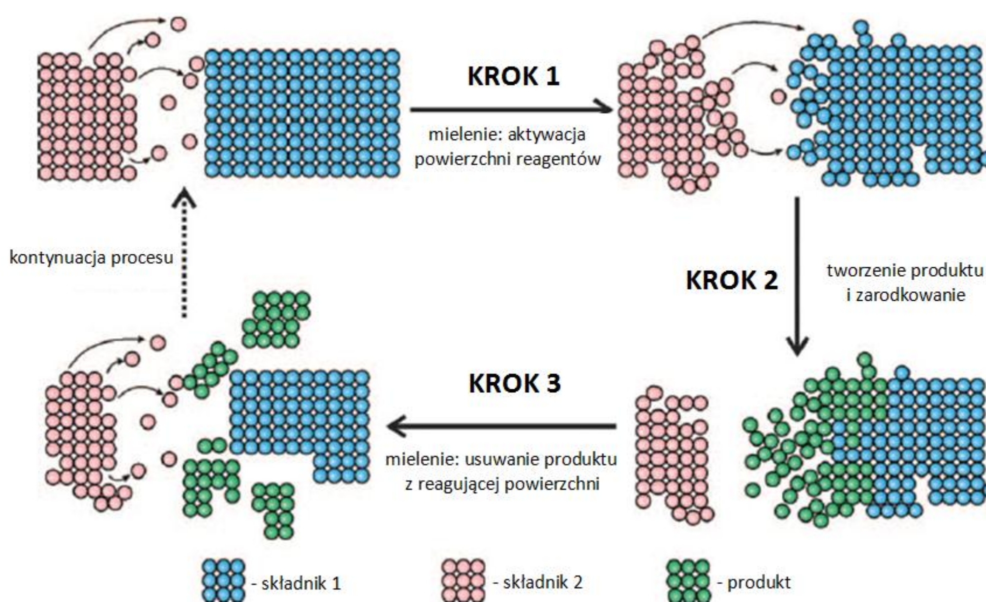
Według dostępnej literatury, najwcześniej udokumentowanym przypadkiem reakcji mechanochemicznej jest mielenie cynobru z kwasem octowym w miedzianym naczyniu, w wyniku którego otrzymana została pierwiastkowa rtęć (IV w. p. n. e.). W średniowieczu metody mechanochemiczne były stosowane w metalurgii i przemyśle wydobywczym. Potencjał metod mechanochemicznych na większą skalę został odkryty w 1820 roku przez Faradaya, który poprzez ucieranie w moździerzu mieszaniny AgCl z Zn otrzymał czyste srebro [Takacs, 2007]. Bezrozpuszczalnikowy sposób otrzymywania nowych układów organicznych został zbadany przez Linga i Bakera pod koniec XIX stulecia na przykładzie reakcji ko-krystalizacji, której ulegała celuloza z benzyloaminą [Ling, Baker, 1893]. Najszybszy rozwój mechanochemii dla celów ko-krystalizacji nastąpił w latach 80-tych XX wieku za sprawą badań i syntez prowadzonych m. in. przez Etter [Etter i in., 1990a], Curtina [Patil i in., 1984], i Cairę [Caira i in., 1992]. Obecnie mechanochemia ma szerokie spektrum zastosowań zarówno w przypadku procesów w układach organicznych jak i nieorganicznych [Balaz, 2008]. W przyszłości metody mechanochemiczne mają szansę stać się bardziej powszechnymi technikami syntezy nowych związków. Po pierwsze, coraz wyraźniej widać, że są skuteczne, a po drugie - idealnie wpisują się w postulaty zielonej chemii [Baig, Varma, 2012]. Potencjał tych metod wykorzystuje także przemysł farmaceutyczny [Do, Friščić, 2017; James i in., 2012].

Reakcje mechanochemiczne mogą być prowadzone na sucho (NG - ang. *neat grinding*) lub na mokro (LAG - ang. *liquid assisted grinding*). Historycznie pierwszą metodą było mielenie na sucho. Jest to najpowszechniejszy sposób syntezy ko-kryształów [Aitipamula i in., 2009]. Metoda ta w wysokim stopniu zapewnia kontrolę nad stechiometrią układu, w przeciwieństwie do ko-krystalizacji w roztworze wybranego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników [Trask i in., 2005].

Modyfikację syntezy mechanochemicznej NG z udziałem niewielkiej ilości rozpuszczalnika nazywa się mieleniem „*na mokro*” lub „*mieleniem wspomaganym rozpuszczalnikiem*” (LAG). Istnieje prawdopodobieństwo, że w wyniku syntezy mechano-

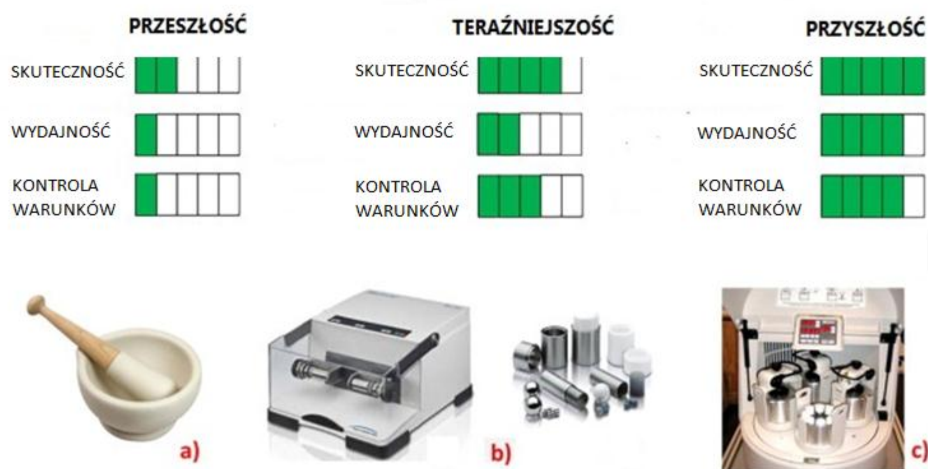
chemicznej użyty rozpuszczalnik stanie się jednym ze składników uzyskanego produktu. Zazwyczaj jednak pełni on rolę katalizatora i odparowuje w warunkach reakcji lub też usuwa się go po syntezie z układu poprzez pozostawienie próbki po mieleniu na kilka minut na powietrzu [Friščić, Jones, 2009]. Uważa się, że mielenie wspomagane rozpuszczalnikiem pozwala na otrzymanie próbki o wyższym stopniu krystaliczności w porównaniu z mieleniem na sucho [Weyna i in., 2009]. LAG jest techniką preferowaną ze względu na to, że znacznie skraca czas reakcji, zapewniając większą mobilność cząsteczek [James i in., 2013].

Przebieg reakcji mechanochemicznych można schematycznie przedstawić w formie procesu trójetapowego (Rys. 12). Pierwszym krokiem jest mechaniczne rozdrabnianie, prowadzące do aktywacji powierzchni reagentów. W następnym etapie aktywowana faza ulega chemicznej transformacji i następuje tworzenie produktu. Ostatni etap obejmuje separację i usunięcie produktu wspomagane poprzez mielenie [Friščić, Jones, 2009]. Na podstawie licznych obserwacji oraz badań mikroskopowych dowiedziono, że proces ko-krystalizacji na drodze mechanochemicznej jest złożony i można go scharakteryzować, zakładając istnienie kilku mechanizmów pośrednich, które zachodzą z udziałem różnych typów faz. Najczęściej wymienia się udział rozproszeń molekularnych, powstawanie mieszanin eutektycznych, przejściowej fazy ciekłej lub amorficznej [Friščić, Jones, 2009].



Rys. 12. Uproszczony schemat syntezy ko-kryształów metodą mechanochemiczną [Vioglio i in., 2017]

Jedną z zalet syntezy mechanochemicznej jest to, że nie wymaga skomplikowanego sprzętu. Najczęściej stosuje się mielenie ręczne z użyciem moździerza lub mielenie automatyczne z wykorzystaniem młyna kulowego (Rys. 13). Inną zaletą jest to, że wydajność syntezy mechanochemicznej jest zazwyczaj wyższa niż w przypadku syntezy w roztworze, a na dodatek reakcje mechanochemiczne zwykle przebiegają w sposób ilościowy. Przyczyną zwiększonej wydajności syntezy może być wyższy potencjał chemiczny substancji w stanie stałym w porównaniu do tych samych substancji występujących w stanie ciekłym [Bowmaker, 2013]. Na dodatek, potencjał chemiczny ciał stałych rośnie wraz ze wzrostem powierzchni reakcji, stąd też mielenie powoduje wzrost potencjału chemicznego [Friščić, Jones, 2009].



Rys. 13. Porównanie sprzętu używanego w syntezie mechanochemicznej na przestrzeni czasu: a) tradycyjny moździerz, b) młyn wibracyjny z zestawem cylindrów o różnej objętości i wykonanych z różnych tworzyw, c) wielostanowiskowy młyn planetarny [Hasa, Jones, 2017]

Fakt, że reakcje mechanochemiczne zachodzą z zachowaniem stechiometrii oznacza, że nie ma potrzeby stosowania nadmiaru liganda (ko-formera) do otrzymania względnie stabilnych kompleksów molekularnych. Ponadto, synteza mechanochemiczna pozwala na wykluczenie reakcji, które prowadzą do rozkładu reagentów i powstawania niepożądanych produktów. W niektórych przypadkach zastosowanie metody mechanochemicznej może wyeliminować potrzebę użycia innych metod wymagających atmosfery obojętnej w trakcie reakcji [Bowmaker, 2013]. Dodatkowo, mielenie mechanochemiczne, jako metoda bezrozpuszczalnikowa, potencjalnie eliminuje problem różnic w rozpuszczalności składników. W przypadku współkrystalizacji z roztworu często dochodzi do sytuacji, w której wydziela się składnik o mniejszej rozpuszczalności, natomiast ten lepiej rozpuszczalny pozostaje składnikiem roztworu. W wielu przypadkach okazało się, że otrzymanie ko-kryształów metodą mielenia mechanochemicznego jest możliwe, podczas gdy próby współkrystalizacji z roztworu zakończyły się niepowodzeniem. Jednym z wielu takich przykładów jest ko-kryształ naftol·benzochinon [1:1.5], który udało się otrzymać tylko na drodze syntezy mechanochemicznej [Imai i in., 2002].

Metody syntezy mechanochemicznej nie są uniwersalne. Jedną z wad jest to, że reakcje prowadzone bez udziału rozpuszczalnika mogą trwać relatywnie długo, jak również trudno jest kontrolować warunki termiczne takich reakcji [Bowmaker, 2013].

3.4. Inne metody syntezy ko-kryształów

3.4.1. Suszenie rozpyłowe

Suszenie rozpyłowe jest znanym procesem, który był stosowany w przemyśle spożywczym, na przykład do otrzymywania mleka w proszku [Chen i in., 2016]. Proces ten polega na rozpyleniu płynnego produktu w komorze suszarni, przez którą przepływa

jednocześnie gorący czynnik suszący (powietrze lub gaz obojętny w temperaturze około 130-240 °C) [Alhalaweh i in., 2013].

3.4.2. Liofilizacja

W ostatnim czasie podjęto próby przystosowania liofilizacji do procesu ko-krystalizacji po tym, jak stała się ona procesem zyskującym popularność w biotechnologii, farmacji i przemyśle spożywczym. Liofilizacja jest procesem polegającym na osuszeniu poprzez zamrożenie mokrej substancji, po czym następuje sublimacja lodu bezpośrednio do pary poprzez zastosowanie niskiego ciśnienia parcjalnego pary wodnej [Eddleston i in., 2013].

3.4.3. Krystalizacja z wykorzystaniem antyrozpuszczalnika

Krystalizacja z użyciem antyrozpuszczalnika jest technologią wykorzystywaną do syntezy wysokiej jakości ko-kryształów. Stan przesycenia jest uzyskiwany przez dodanie innej cieczy do roztworu substancji czynnej i ko-formera, którą miesza się z rozpuszczalnikiem, ale w której ko-kryształy są nierozpuszczalne lub trudnorozpuszczalne [Chun i in., 2013].

3.4.4. Wykorzystanie CO_2 w stanie nadkrytycznym

Użycie dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym znalazło zastosowanie w syntezie ko-kryształów farmaceutycznych. Zaletą zastosowania $scCO_2$ jest brak szkodliwego wpływu na środowisko, zredukowana ilość etapów syntezy, produkty końcowe nie zawierające rozpuszczalnika, a także umiarkowane temperatury procesu, które pozwalają na uniknięcie degradacji produktu. Otrzymywanie ko-kryształów tą metodą polega na szybkim rozprężaniu mieszaniny leku i ko-formera do warunków atmosferycznych. Powstałe przesycenie prowadzi do zarodkowania, a następnie do krystalizacji. Technologia ta wykorzystuje nietoksyczne, bardzo lotne rozpuszczalniki, które nie są wbudowywane w strukturę nowowytworzonych ko-kryształów. Wadą metody jest zwykle ograniczona rozpuszczalność par lek–ko-former, szeroki zakres rozmiaru cząstek i niska wydajność procesu [Pando i in., 2016]. Dwutlenek węgla w stanie nadkrytycznym może też zostać użyty jako antyrozpuszczalnik [Shikhar i in., 2011].

3.4.5. Wytłaczanie na gorąco

Metoda wytłaczania na gorąco jest nową technologią stosowaną do syntezy ko-kryształów. Proces ten prowadzi się w podwyższonej temperaturze i polega na wtłaczaniu substratów do celi za pomocą obracającej się śruby. Produkty otrzymane tą metodą charakteryzują się jednorodną morfologią [Follonier i in., 1994]. Parametry procesu, takie jak szybkość obrotu śruby, czy temperaturę można modyfikować w celu uzyskania ko-kryształów lepszej jakości. Najnowszą odmianą tej metody jest ko-krystalizacja wspomagana matrycą polimerową. Ta metoda służy do otrzymywania kompleksów molekularnych o zwiększonej stabilności chemicznej i fizycznej [Li i in., 2016].

3.4.6. Dozowanie mikroprzepływowe i strumieniowe

W metodzie dozowania strumieniowego tłok pneumatyczny przesuwa mieszaninę substancji aktywnej biologicznie i ko-formera na końcówkę dyszy, która wytwarza wiele kropel w krótkim czasie. Ze względu na niewielki rozmiar kropel, rozpuszczalnik szybko odparowuje, czego rezultatem jest niemal natychmiastowe powstawanie ko-kryształów.

Ko-kryształy otrzymane tą metodą charakteryzują się bardzo dobrą czystością oraz stabilnością chemiczną i termiczną [Goyal i in., 2012].

4. Metody charakterystyki ko-kryształów

Otrzymane ko-kryształy charakteryzuje się poprzez zastosowanie różnych technik eksperymentalnych w celu jasnego i jednoznacznego zidentyfikowania otrzymanej postaci stałej, a także ustalenia jej składu i struktury. Istotne jest również określenie właściwości fizycznych i chemicznych [Cherukuvada i in., 2016]. Najczęściej stosowane metody zostały scharakteryzowane w kontekście ich użyteczności do opisu krystalicznych układów wieloskładnikowych.

4.1. Metody rentgenowskie

Do scharakteryzowania struktury stosuje się między innymi metody rentgenowskie (zarówno rentgenografię proszkową, jak i monokrystaliczną). Rentgenografia proszkowa (PXRD) jest jedną z najczęściej stosowanych technik identyfikacji i charakteryzacji ko-kryształów, zwłaszcza, że w wielu przypadkach otrzymane fazy mają postać drobnokrystalicznego proszku. Na podstawie analizy dyfraktogramów proszkowych, poprzez porównanie obrazów dyfrakcyjnych poszczególnych składników użytych do syntezy, można potwierdzić lub wykluczyć otrzymanie nowej fazy stałej [Hiendrawan i in., 2016] lub wywnioskować, czy nowootrzymana faza stała faktycznie jest ko-kryształem, czy też nieprzereagowaną mieszaniną składników [Horst i in., 2009]. W zasadzie, rentgenografia proszkowa może posłużyć do wyznaczenia struktury prostego związku, wtedy, gdy otrzymanie monokryształów jest niemożliwe [Mukherjee i in., 2013]. Rozwiązanie struktury z danych proszkowych jest o wiele bardziej skomplikowane ze względu na jednowymiarowy obraz dyfrakcyjny [McCusker, 1999]. Rentgenografia proszkowa jest użyteczną metodą służącą do badań zmiany struktury fazy podczas przejść fazowych lub chemicznych transformacji zachodzących w ciele stałym w odpowiedzi na czynniki zewnętrzne, takie jak temperatura, ciśnienie czy wilgotność [Pindelska i in., 2017].

Rentgenografia monokryształów odgrywa istotną rolę w badaniach podstawowych i daje pełną charakterystykę strukturalną otrzymanej fazy krystalicznej [Friščić, Jones, 2010]. Jest to główna i preferowana metoda służąca do wyznaczania struktur cząsteczek i kryształów. Rozwiązanie struktury kryształu umożliwia dokładne poznanie między innymi składu chemicznego, a także, co ważniejsze, wyznaczenie parametrów geometrycznych opisujących budowę cząsteczek i kryształów, takich jak długości wiązań, kątów walencyjnych, kątów torsyjnych, odległości międzypłaszczyznowych, a także geometrii oddziaływań międzycząsteczkowych [Glusker, Trueblood, 1977]. Rentgenowska analiza strukturalna dostarcza pełnych informacji na temat sposobu upakowania cząsteczek w krysztale oraz motywów wiązań wodorowych w sieci krystalicznej.

Pomiar dyfrakcyjny wykonany dla monokryształu powinien zostać uzupełniony o analizę dyfraktogramu proszkowego, z tego względu, że monokryształ wybrany do badań, niekoniecznie musi stanowić reprezentację całej próbki. Ostatecznie, dokonuje się porównania zmierzonego eksperymentalnie dyfraktogramu oraz dyfraktogramu obliczonego dla rozwią-

zanej struktury z monokryształu. Jeżeli oba dyfraktogramy są zgodne, stwierdza się zgodność fazy proszkowej i monokrystalicznej [Swapna i in., 2014].

4.2. Metody spektroskopowe

Oprócz omówionych metod dyfrakcyjnych, duże znaczenie mają także metody spektroskopowe (spektroskopia FT-IR, Ramana, spektroskopia NMR w fazie stałej).

Spektroskopia IR jest bardzo dobrą i użyteczną metodą służącą po pierwsze do potwierdzenia otrzymania nowej fazy krystalicznej (soli lub ko-kryształu) zwłaszcza, gdy jako ko-formery stosowane są kwasy karboksylowe, jak również do monitorowania przebiegu reakcji mechanochemicznych oraz do charakteryzacji produktów tych reakcji [Hiendrawan i in., 2016; Schultheiss, Newman, 2009]. Spektroskopia w podczerwieni jest szeroko stosowana do rozróżnienia postaci krystalicznych, takich jak odmiany polimorficzne, klatraty, solwaty czy ko-kryształy.

Metody spektroskopowe odgrywają także znaczącą rolę w analizie oddziaływań międzycząsteczkowych (głównie jeśli chodzi o tworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu O-H···N) oraz identyfikacji syntonów supramolekularnych występujących w sieci krystalicznej [Mukherjee i in., 2013]. Zadanie to niekiedy jest utrudnione przez niewielkie różnice w położeniu pasm pochodzących od tych samych drgań grupowych. Technika IR pozwala na rozróżnienie alternatywnych krystalicznych form farmaceutyków, jakimi są np. odmiany polimorficzne czy hydraty. Szczególnie przydatna jest technika ATR-FTIR zwłaszcza, jeżeli przeanalizujemy uzyskane wyniki w obszarze średniej podczerwieni. Zaletą tej metody jest niewielka ilość preparatu, jak również brak specjalnego przygotowania próbki potrzebnej do badań. Technika ta jest także szybka i niedestrukcyjna [Bowmaker, 2013]. Ogólnie ujmując, metody spektroskopowe są przydatne do badań substancji organicznych zarówno w postaci krystalicznej, jak i amorficznej, w celu ich identyfikacji, a także do charakterystyki różnic strukturalnych. Za pomocą tych metod możliwe jest także badanie przejść fazowych w ciele stałym oraz monitorowanie różnego rodzaju procesów, takich jak na przykład desolwatacja [Pindelska i in., 2017].

Spektroskopia NMR w fazie stałej umożliwia różnicowanie chiralnych i racemicznych ko-kryształów o podobnej strukturze. Warto wspomnieć, że spektroskopia NMR ciała stałego jest komplementarną techniką w stosunku do metod rentgenograficznych, kiedy struktura ko-kryształu nie może być wyznaczona metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej [Friščić, Jones, 2010].

4.3. Metody termoanalityczne

Poprzez pojęcie „*analizy termicznej*" rozumie się zespół technik, które opierają się na pomiarze zmian wybranych właściwości fizycznych badanej substancji w funkcji temperatury. Spośród technik termoanalitycznych największe znaczenie w praktyce zyskała różnicowa analiza termiczna, różnicowa kalorymetria skaningowa, termograwimetria oraz termo-mikroskopia [Giron, 2002].

Zmiany temperatury próbki są spowodowane reakcjami chemicznymi oraz przemianami fazowymi (np. topnieniem, parowaniem, reakcjami dehydratacji, dysocjacji, krystalizacji, sublimacji, rozkładu), którym towarzyszy zmiana entalpii [Vioglio i in., 2017]. W poniższej Tabeli zostały ujęte najważniejsze procesy fizyczne i chemiczne, które mogą być badane metodami analizy termicznej (Tabela 3) [Findorkova i in., 2013].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat metody termoanalityczne zyskały znaczenie w nauce i przemyśle farmaceutycznym. Analiza termiczna jest stosowana m.in. w jakościowej i ilościowej analizie składu fazowego i chemicznego substancji leczniczych, w badaniach ich czystości, trwałości, termostabilności oraz w badaniach fizykochemicznych do wyznaczania parametrów termodynamicznych oraz kinetycznych reakcji [Brandão i in., 2008].

Tabela 3. Przemiany fizyczne i chemiczne, które można badać przy użyciu analizy termicznej [Findorkova i in., 2013]

przemiany termiczne	**efekt termiczny**		**zmiana masy**	
przemiany fizyczne	*endo*	*egzo*	*ubytek*	*przyrost*
przemiana krystaliczna	+			
przemiana szklista	+			
topnienie	+			
krystalizacja		+		
parowanie	+		+	
sublimacja	+		+	
adsorpcja lub absorpcja		+		+
desorpcja	+		+	
reakcje chemiczne	*endo*	*egzo*	*ubytek*	*przyrost*
dehydratacja / desolwatacja	+		+	
rozkład	+	+	+	
reakcje ciało stałe – ciało stałe	+	+	+	
reakcje ciało stałe – ciecz	+	+	+	
reakcje ciało stałe – gaz	+	+		+
reakcje redoks	+	+	+	

W skaningowej kalorymetrii różnicowej mierzy się różnicę temperatur pomiędzy próbką, a materiałem odniesienia (dT/dt) i analizuje się ją w funkcji czasu lub temperatury. Eksperyment polega na ogrzewaniu lub chłodzeniu próbki zgodnie z ustawionym programem temperaturowym. Jeżeli w badanej próbce zachodzi przemiana egzotermiczna (np. krystalizacja, utlenianie), więcej ciepła musi być dostarczone do substancji referencyjnej, co jest równoważne z pobieraniem energii z próbki. Podczas procesu endotermicznego (np. dehydratacja), dodatkowa ilość ciepła musi zostać dostarczona do próbki. Głównym zastosowaniem DSC jest badanie przejść fazowych, temperatury topnienia oraz kontrola czystości substancji. Technika DSC to również doskonała metoda badania polimorfizmu substancji aktywnych biologicznie [Höhne i in., 1996].

Pomiary termograwimetryczne wykorzystywane są przede wszystkim do określenia składu (także układów wieloskładnikowych) i stabilności termicznej substancji. Z badań tych można również uzyskać informacje na temat kinetyki rozkładu materiałów, wilgotności czy zawartości lotnych substancji w próbce [Pindelska i in., 2017].

Termomikroskopia stanowi połączenie mikroskopii optycznej (z wykorzystaniem mikroskopu polaryzacyjnego) oraz analizy termicznej. Metodę tę stosuje się w badaniach właściwości fizycznych substancji w funkcji temperatury i czasu. Polega ona na obserwowaniu zachowania próbki umieszczonej na szkiełku mikroskopowym podczas cyklu ogrzewania oraz

chłodzenia z ustalonym gradientem temperatury. Termomikroskopia jest użyteczną metodą do badania krystalicznych układów wieloskładnikowych, odmian polimorficznych oraz solwatów [Haines, 2012; Steed, 2013]. Warto zaznaczyć, że termomikroskopia jest metodą komplementarną w stosunku do skaningowej kalorymetrii różnicowej oraz analizy termograwimetrycznej [Simek i in., 2016].

5. Właściwości fizykochemiczne ko-kryształów farmaceutycznych

Właściwości fizykochemiczne ko-kryształów farmaceutycznych mogą ulegać zmianie przy różnych ilościach i stężeniach poszczególnych składników. Jedną z najważniejszych właściwości, którą należy monitorować przy zmieniających się stężeniach składników, jest rozpuszczalność [Jayasankar, 2008]. Jeszcze ważniejsza dla zastosowań farmaceutycznych jest możliwość zmiany stabilności termicznej i biodostępności API, co ma ogromne znaczenie dla potencjalnie nowootrzymanych form leków. W porównaniu z czystym API, ko-kryształ tej substancji może mieć zmienione takie właściwości, jak: rozpuszczalność, temperatura topnienia czy stabilność [Blagden i in., 2007].

5.1. Rozpuszczalność

Ponad 40% leków jest słabo rozpuszczalnych w wodzie, stąd też w wielu przypadkach istnieje konieczność poprawy tego parametru. Rozpuszczalność substancji aktywnych biologicznie jest kluczowym zagadnieniem dla przemysłu farmaceutycznego. Wiele substancji (ponad 90%) wykazujących aktywność biologiczną zostaje odrzuconych na etapie wczesnych badań ze względu na ich niską rozpuszczalność. Szacuje się, że utworzenie soli może poprawić rozpuszczalność nawet 1000-krotnie, podczas gdy utworzenie ko-kryształu – maksymalnie 20-krotnie [Serajuddin, 2007]. Poprawę rozpuszczalności leków w wodzie można uzyskać na drodze mikronizacji, utworzenia soli, ko-kryształu, emulsyfikacji czy solubilizacji [Serajuddin, 2007].

Wykazano, że jeśli stabilność składników jest mniejsza niż utworzonego przez nie ko-kryształu, wówczas rozpuszczalność ko-kryształu będzie niższa niż mieszaniny fizycznej poszczególnych składników. Mniejsza rozpuszczalność ko-kryształu oznacza, że istnieje siła napędowa do wystąpienia ko-krystalizacji [Horst i in., 2009].

Wiele badań i prac wskazuje na to, że utworzenie ko-kryształu, oprócz poprawy rozpuszczalności, może zwiększyć także szybkość rozpuszczania. Przykładem mogą być następujące układy: celekoksyb·nikotynamid, kofeina·teofilina [Trask i in., 2005], aspiryna/ ibuprofen/flurbiprofen·4,4’-bipirydyna, karbamazepina·sacharyna [Vishweshwar i in., 2006] i wiele innych.

5.2. Biodostępność

Dostępność biologiczna, inaczej biodostępność, stanowi jeden z najważniejszych parametrów charakteryzujących jakość preparatu farmaceutycznego. Badanie dostępności biologicznej jest niezbędnym etapem badań wykonywanych przed wprowadzeniem leku na rynek. Biodostępność określa ilość substancji leczniczej, jaka z podanej dawki dostaje się do krążenia ogólnego oraz szybkość jej wchłaniania. W przypadku oceny biodostępności danego preparatu ważna jest także rozpuszczalność w płynach ustrojowych oraz przenikalność przez błony biologiczne. Należy zwrócić uwagę na to, że biodostępność jest cechą osobniczą

i z reguły obserwuje się duże różnice w biodostępności tego samego preparatu u różnych osób [Schultheiss, Newman, 2009; Qiao i in., 2011].

5.3. Temperatura topnienia

Temperatura topnienia to temperatura, w której faza stała istnieje w równowadze z fazą ciekłą. Stanowi ona niezwykle ważny punkt w rozważaniach nad projektowaniem nowych, stałych form leków. Korelacje pomiędzy temperaturą topnienia farmaceutyku, jego stabilnością oraz rozpuszczalnością są zazwyczaj skomplikowane.

Prowadzono badania nad wyjaśnieniem zależności pomiędzy temperaturą topnienia ko-kryształów w odniesieniu do temperatur topnienia ich poszczególnych składników. Okazało się, że temperatura topnienia konkretnego związku może być w pewnym zakresie modyfikowana poprzez utworzenie ko-kryształów z serią podobnych strukturalnie związków. Aakeröy [Aakeröy, 2009] zaproponował hipotezę, że strukturalnie podobne związki, różniące się temperaturą topnienia (np. kwasy dikarboksylowe o różnej długości łańcucha węglowego) mogą być wykorzystywane do otrzymywania nowych form o pożądanych właściwościach. Ponadto wyniki badań prowadzonych przez Schultheissa i Newmana wskazują, że temperatura topnienia ko-kryształu może być zarówno niższa lub wyższa od jego indywidualnych składników. Przeprowadzone badania sugerowały także związek pomiędzy temperaturą topnienia ko-kryształów, a ich rozpuszczalnością [Schultheiss, Newman, 2009].

5.4. Stabilność

Ważnym aspektem badań nad ko-kryształami jest ocena wrażliwości na wilgotność otoczenia. Parametr ten jest istotny, zwłaszcza, jeżeli chodzi o ustalenie jak najlepszych warunków przechowywania produktu. Stabilność termiczna oraz chemiczna nadal pozostają słabo zbadanymi obszarami w kontekście właściwości fizykochemicznych ko-kryształów [Schultheiss, Newman, 2009; Qiao i in., 2011].

6. Aktywność biologiczna pochodnych benzofuranu

Układ benzofuranu wchodzi w skład budowy wielu związków pochodzenia naturalnego, wykazujących aktywność biologiczną. Pochodne benzofuranu można wyodrębnić między innymi z organizmów roślinnych i porostów. Możliwe jest także wyizolowanie ich z metabolitów grzybów oraz bakterii [Radadiya, Shah, 2015]. Ponadto, szkielet benzofuranu jest coraz powszechniej spotykanym farmakoforem w cząsteczkach leków [Nagar i in., 2009].

6.1. Pochodne benzofuranu wyizolowane z roślin

Szczególnie bogate w pochodne benzofuranu są rośliny pochodzące z ciepłych stref klimatycznych. Cenionym w Europie źródłem benzofuranów jest korzeń *Eupatorium cannabinis*. Jest on skuteczny w leczeniu kolki żółciowej, zastojów żółci, zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz obrzęku wątroby. Odwar z korzeni wykazuje działanie rozkurczowe, żółciopędne i przeciwzapalne. W schorzeniach wątroby i pęcherzyka żółciowego można również stosować napar z ziela [Hejchman, Ostrowska, 2013]. Obecność benzofuranów została także stwierdzona w roślinach egzotycznych: *Machilus glaucescens*, *Ophryosporus charua*, *Ophryosporus lorentzii*, *Krameria ramosissima* oraz *Zanthoxylum ailanthoidol* [Khanam, Shamsuzzaman, 2015]. W chińskiej medycynie ludowej stosuje się ekstrakt z roślin z rodziny *Gymnea*, który jest wyjątkowo skuteczny w leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy oraz

ogólnym łagodzeniu bólu. Wykazano także jego działanie przeciwcukrzycowe, przeciwalergiczne, przeciwwirusowe, a także hepatoprotekcyjne i obniżające poziom cholesterolu we krwi [Tian i in., 2015]. W Ameryce Południowej wykorzystuje się korzenie rośliny *Krameria lappacea* w łagodnych przypadkach zapalenia jamy ustnej, dziąseł i gardła [Baumgartner i in., 2011]. Wywar z liści *Caesalpinia pulcherrima*, uprawianej na Filipinach jako domowa roślina ozdobna jest skuteczny w leczeniu chorób wątroby, a także jako lek przeciwgorączkowy oraz przeciwgrzybiczy. Ekstrakty z owoców powstrzymują drobne krwawienia i zapobiegają biegunce oraz czerwonce. Szczególnie ceniona w japońskiej i chińskiej medycynie tradycyjnej jest *Salvia miltiorrhiza.* Roślina ta wykazuje wielokierunkowe działanie lecznicze. Działa skutecznie przeciwbakteryjnie, przeciwwirusowo, korzystnie w chorobie niedokrwiennej serca, chorobach neurologicznych (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), niewydolności nerek, marskości wątroby oraz nagłej utracie masy ciała [Ragasa i in., 2002].

6.2. Pochodne benzofuranu wyizolowane z grzybów

Grzyby są cenione w Azji ze względu na ich walory lecznicze i smakowe. Dostarczają one metabolitów pierwotnych i wtórnych, które wykazują m.in. działanie antynowotworowe i przeciwwirusowe. Grzybnia *Phellinus ribis* jest stosowana jako tradycyjny lek zwiększający odporność i skuteczny w leczeniu raka przewodu pokarmowego [Liu i in., 2012].

6.3. Pochodne benzofuranu wyizolowane z porostów

Jednym z metabolitów wtórnych, otrzymanym z plechy niektórych porostów, jest kwas usninowy. Charakteryzuje się on wysoką aktywnością przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą. Posiada także właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe, osłaniające, oczyszczające, nawilżające oraz przeciwtrądzikowe. Produkty zawierające kwas usninowy znalazły zastosowanie w przemyśle kosmetycznym [Radadiya, Shah, 2015].

6.4. Zastosowanie w medycynie

Ze względu na szeroki zakres aktywności farmakologicznej oraz możliwość modyfikacji struktury, pochodne benzofuranu stanowią obiecującą podstawę do poszukiwania nowych leków. Obecnie istnieje wiele leków dostępnych na rynku będących pochodnymi benzofuranów. Należą do nich: benzbromaron, benzaron, benzodiaron, dronedaron, befunolol, kloridarol, oksetoron, vilazodon, daryfenacyna oraz gryzeofulwina. W większości są to leki przeciwarytmiczne, kardiologiczne, rozszerzające naczynia krwionośne, zwiększające przepływ krwi, a także środki bakterio- i grzybobójcze [Hejchman i in., 2013]. Zainteresowanie pochodnymi benzofuranu znacznie wzrosło, ze względu na dynamiczny rozwój zakażeń grzybiczych oraz wzrost zachorowalności na choroby wywołane przez drożdżaki. Dotychczas stosowane leki wykazują działanie szkodliwe dla nerek, dlatego zasadne jest poszukiwanie nowych terapeutyków wśród pochodnych benzofuranu, które mają jednocześnie właściwości przeciwgrzybicze i nefroprotekcyjne. Przełomowe wydaje się być zastosowanie oxiconazolu w zakażeniach grzybiczych, który posiada aktywność porównywalną lub większą od ketokonazolu (popularnego leku przeciwgrzybiczego) wobec *Candida albicans* oraz *Candida glabrata* [Hejchman i in., 2013].



Rys. 14. Aktywność biologiczna pochodnych benzofuranu

Kilka leków zawierających układ benzofuranu znajduje się w fazie badań klinicznych [Camm i in., 2012]. Potwierdzono skuteczność amiodaronu oraz bufuralolu w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego, stanów zapalnych różnego pochodzenia, cukrzycy, zaburzeniach równowagi hormonalnej. Ponadto, wykazują one właściwości przeciw-gorączkowe i przeciwwirusowe (aktywność przeciwko wirusowi HIV). Na szczególną uwagę zasługuje aktywność przeciwnowotworowa tej grupy związków [Radadiya, Shah, 2015]. Obiecująco zapowiada się też zastosowanie pochodnych benzofuranu w leczeniu alergii, na które obecnie zapada blisko 40% społeczeństwa [Ragasa i in., 2002] (Rys. 14). Znane są pochodne benzofuranu, które są analogami amfetaminy oraz metamfetaminy i należą do grupy nowych substancji psychoaktywnych (NPS). W niektórych krajach związki te zostały objęte badaniami toksykologicznymi w medycynie sądowej ze względu na ich silne działanie pobudzające i psychoaktywne [Welter i in., 2015].

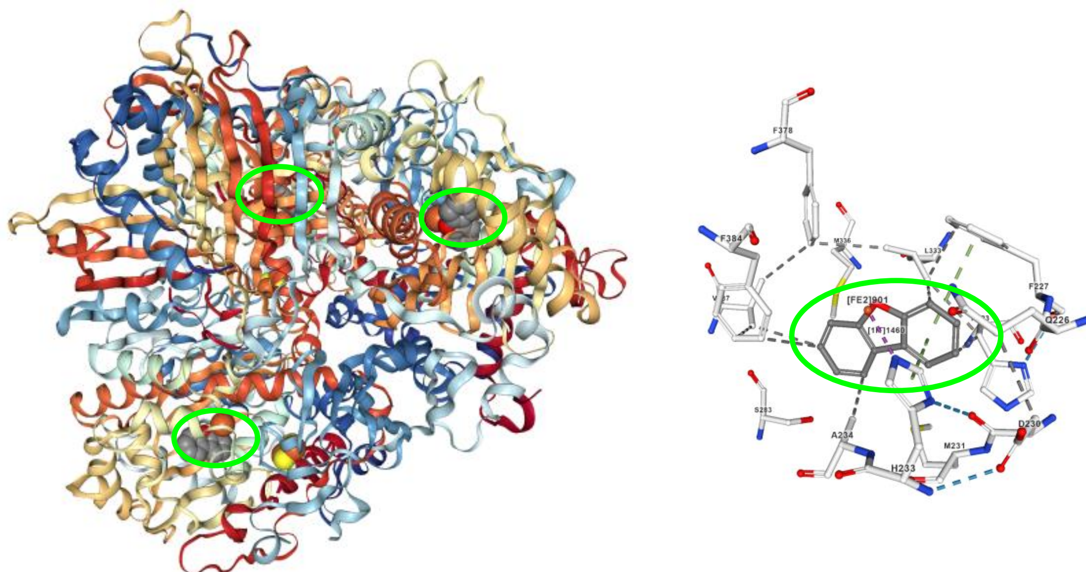
6.5. Układ benzofuranu jako farmakofor

Farmakofor definiowany jest jako zbiór elementów strukturalnych, wspólnych dla wszystkich aktywnych ligandów, np. donory i akceptory wiązania wodorowego, dodatnio/ujemnie naładowane grupy lub miejsca hydrofobowe. Określa on grupy funkcyjne potrzebne, aby lek mógł związać się z miejscem docelowym i wykazywać aktywność biologiczną. Niekiedy farmakofory definiuje się jako istotne grupy funkcyjne podstawione do szkieletu bazowego cząsteczki. Szczególnie ważną rolę odgrywają bezpośrednie analogi znanych już farmakoforów [Olejniczak, Burzyńska-Pędziwiatr, 2007].

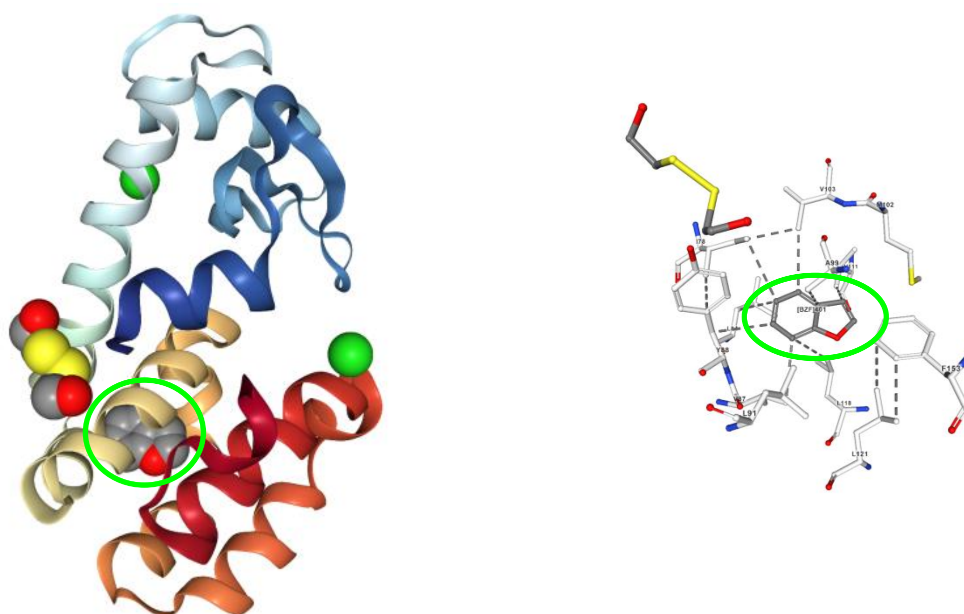
Pochodne benzofuranu zawierające podstawniki pirydylowe, imidazolowe, triazolowe są inhibitorami aromatazy, które wpływają na szybkość syntezy endogennego estrogenu, dzięki czemu mogą być stosowane u pacjentek, które zachorowały na raka piersi po okresie menopauzy [Nagar i in., 2009].

W bazie danych PDB zostały opisane dwie krystaliczne struktury, w których pochodne benzofuranu pełnią rolę liganda w kompleksach z białkami. Pierwszy układ to kompleks

dibenzofuranu i dioksygenazy bifenylowej (z grupy oksydoreduktaz; Rys. 15) [Mohammadi i in., 2011], a drugi – kompleks niepodstawionego benzofuranu z lizozymem T4 (z grupy O-glikozylohydrolaz; Rys. 16) [Morton, Matthews, 1995].



Rys. 15. Struktura krystaliczna kompleksu dibenzofuranu z dioksygenazą bifenylową (PDB ID: 2YFJ) [Mohammadi i in., 2011]



Rys. 16. Struktura krystaliczna kompleksu benzofuranu z lizozymem T4 (PDB ID: 182L) [Morton, Matthews, 1995]

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

7. Cel pracy

Pochodne benzofuranu są grupą związków o wielokierunkowej aktywności biologicznej. Ich potencjał jest wykorzystywany do projektowania nowych związków o unikalnych właściwościach chemicznych, fizycznych i biologicznych, możliwych do zastosowania w farmacji, medycynie, inżynierii krystalicznej oraz w metodach obliczeniowych. Ponadto udowodniono, że heterocykliczne związki zbudowane z układu pirydyny, furanu lub tiofenu i skondensowanego z nimi pierścienia benzenu są obiecującymi farmakoforami [Merluzzi, Adams, 1995]. Stąd też, coraz większego znaczenia nabiera projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka wieloskładnikowych faz krystalicznych z udziałem tego typu cząsteczek. Takimi fazami są ko-kryształy czy sole, syntezowane z wykorzystaniem postulatów chemii supramolekularnej, inżynierii krystalicznej oraz odpowiednich metod badawczych.

W związku z powyższym, cele prezentowanej pracy są następujące:

- otrzymanie krystalicznych kompleksów molekularnych dwu pochodnych pirydynobenzofuranu z serią kwasów dikarboksylowych o różnej długości łańcucha węglowego, związkami monokarboksylowymi oraz wybranymi związkami hetero-aromatycznymi,
- wstępna identyfikacja nowo otrzymanych faz metodą rentgenografii proszkowej i spektroskopii w podczerwieni,
- określenie struktury krystalicznej tych kompleksów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej,
- identyfikacja syntonów supramolekularnych i oddziaływań międzycząsteczkowych stabilizujących strukturę analizowanych kryształów,
- wstępne badania właściwości termicznych otrzymanych faz.

8. Metodyka badań

8.1. Mechanochemia

Do syntezy mechanochemicznej użyty był młyn kulowy Retsch MM220, ze stalowymi cylindrami o pojemności 5 ml i kulami o średnicy 3 mm. Mielenie było wykonywane przez 30 minut z częstotliwością 30 Hz.

8.2. Rentgenowska analiza strukturalna

Pomiary dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na próbkach mono-krystalicznych dla serii związków BZF·ko-former zostały przeprowadzone na dyfraktometrach czterokołowych z lampą miedziową (λ = 1.54184 Å). Większość pomiarów została wykonana na dyfraktometrze firmy Oxford Diffraction SuperNova CCD (wyposażonym w kamerę Atlas S2), z lampą typu „micro-focus”, mono-chromatorem grafitowym i optyką ogniskującą wiązkę oraz goniometrem w geometrii kappa. Dyfraktometr sterowany jest przez oprogramowanie CrysAlisPro [2014]. Pozostałe pomiary zostały zarejestrowane na dyfraktometrze firmy Rigaku XtaLAB MM7HFMR, wyposażonym w: generator z lampą z wirującą anodą, monochromator

grafitowy, układ ogniskowania wiązki VariMaxTM-HF, goniometr „quarter-chi single”, powierzchniowy licznik Pilatus 200K. Pomiar i redukcja danych były wykonane z użyciem programu CrysAlisPro [2015].

Dane pomiarowe zostały skorygowane na czynniki Lorentza i polaryzacyjny oraz na absorpcję metodą analityczną. Do poprawek na zjawisko absorpcji stosowana była standardowa procedura zawarta w programach CrysAlis (empirical correction – ABSPACK). Próbny model struktury uzyskiwano za pomocą metod bezpośrednich, z użyciem programu SHELXS [Sheldrick, 2008]. Do udokładniania parametrów atomowych metodą najmniejszych kwadratów z wykorzystaniem wartości F^2 zastosowano program SHELXL-2018/3 [Sheldrick, 2015]. Wszystkie atomy niewodorowe udokładniane były z anizotropowymi czynnikami przemieszczenia.

W modelach strukturalnych wszystkich kryształów położenia atomów wodoru związanych kowalencyjnie z atomami węgla cząsteczek **BZF1** i **BZF2** zostały wyznaczone z obliczeń geometrycznych i miały nałożone więzy na długości wiązań C-H (AFIX 43 dla układów aromatycznych oraz AFIX 23 i 33 – dla alkilowych). Atomy wodoru związane z atomami węgla w cząsteczkach ko-formerów były lokalizowane w różny sposób, zależnie od jakości pomiaru (główne kryteria jakości: ilość refleksów oraz wartość R_{int}). Dla „gorszych” pomiarów – w sposób omówiony wcześniej, a dla dobrych – poprzez analizę różnicowych map gęstości elektronowej i udokładnianie parametrów pozycyjnych. Atomy wodoru związane z atomami azotu i tlenu zostały zlokalizowane na mapach różnicowych i ich parametry pozycyjne (*x, y, z*) były udokładniane. Izotropowe parametry przemieszczenia (U_{iso}) dla atomów wodoru w wiązaniach C-H były zależne od uśrednionych wartości U_{eq}(C), a dla atomów w wiązaniach O/N-H te parametry były udokładniane.

Rysunki struktur cząsteczek i kryształów były wykonane za pomocą programu Mercury CSD 4.2.0 [Macrae i in., 2008]. Na rysunkach ilustrujących cząsteczki, elipsoidy drgań termicznych zostały narysowane na poziomie prawdopodobieństwa 50%, atomy wodoru przedstawione są jako sfery o jednakowym promieniu, a wiązania wodorowe są przedstawione jako linia przerywana. Do opracowania danych strukturalnych użyto system programów WinGX [Farrugia, 2012].

8.3. Proszkowa dyfrakcja rentgenowska

Krystaliczne fazy proszkowe związków wyjściowych i otrzymanych produktów badano w temperaturze pokojowej za pomocą dyfraktometru rentgenowskiego EMPYREAN firmy PANalytical. Pomiary wykonano z użyciem monochromatycznego promieniowania Cu Kα (filtr Ni), a obrazy dyfrakcyjne zarejestrowano za pomocą detektora rastrowego PIXcel^{3D}, z krokiem pomiarowym 0.013°, w zakresie kątów dyfrakcji $2\theta = 5-45°$.

8.4. Analiza termiczna

Właściwości termiczne były badane przy użyciu analizatora Setsys 16/18 (Setaram) z szybkością grzania 10°C/min. Próbka o masie około 5−8 mg była umieszczona

w naczynku ceramicznym. Do obróbki danych eksperymentalnych wykorzystano program STARe.

8.5. Spektroskopia w podczerwieni

Widma FTIR zostały wykonane techniką osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia (ATR), za pomocą spektrometru Thermo Scientific Nicolet 6700 z użyciem kryształu diamentu. Widma rejestrowano w temperaturze pokojowej, w zakresie spektralnym 4000−600 cm^{-1}.

8.6. Powierzchnie Hirshfelda

Powierzchnie Hirshfelda [Spackman, Jayatilaka, 2009] cząsteczek oraz mapy oddziaływań międzycząsteczkowych badanych faz zostały wyznaczone za pomocą programu CrystalExplorer ver. 3.1 [Wolff i in., 2007].

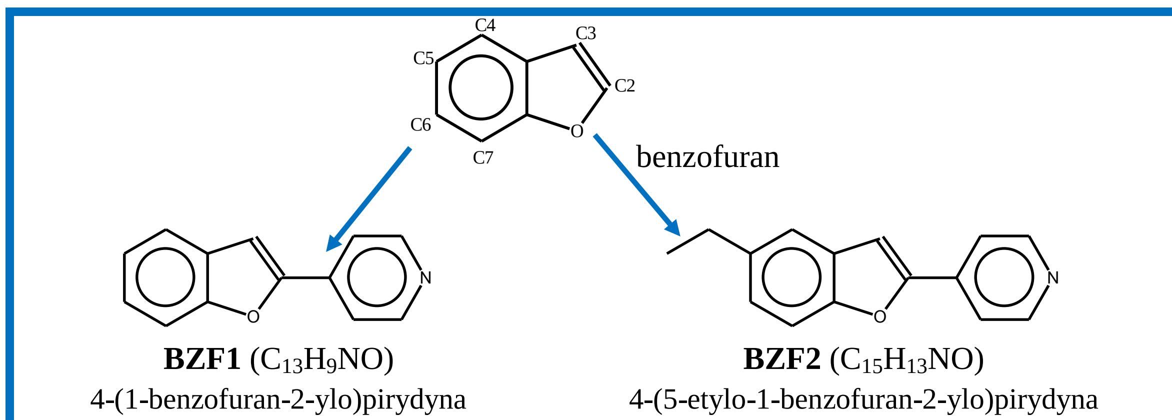
9. Synteza krystalicznych kompleksów molekularnych

Pierwsze wykonane przeze mnie próby otrzymania krystalicznych kompleksów molekularnych polegały na współkrystalizacji dwóch substancji rozpuszczonych bezpośrednio w rozpuszczalniku. Jednak w żadnym procesie nie udało się otrzymać fazy dwuskładnikowej. Jedynie rekrystalizacja proszkowej próbki uzyskanej po mieleniu substratów skutkowała utworzeniem monokrystalicznego produktu, w którego sieci krystalicznej występowały dwa składniki. Łącznie, w celu badań pilotażowych, wykonano około stu niezależnych syntez roztworowych dla dwóch związków wyjściowych i 14 ko-formerów z użyciem kilku rozpuszczalników i ponad dwieście syntez mechanochemicznych, dla których następnie wykonano rekrystalizacje. Takie podejście umożliwiło opracowanie efektywnego sposobu otrzymania dwuskładnikowych krystalicznych kompleksów molekularnych.

9.1. Związki użyte do syntezy mechanochemicznej

9.1.1. Związki wyjściowe

Związkami wyjściowymi wybranymi do syntez nowych ko-kryształów były dwie pochodne benzofuranu (oznaczone w pracy jako **BZF1** oraz **BZF2**; Rys. 17), posiadające jako podstawnik grupę pirydylową przyłączoną do atomu węgla C2, a związek **BZF2** jest podstawiony grupą etylową w pozycji C5. Związki te zostały otrzymane w grupie badawczej prof. dr hab. Marty Strugi w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.



Rys. 17. Pochodne benzofuranu

9.1.2. Dobór ko-formerów

Ze względu na budowę chemiczną cząsteczek **BZF1** i **BZF2** należy się spodziewać, że mogą być zaangażowane w dwa główne rodzaje oddziaływań niekowalencyjnych. Po pierwsze – wiązania wodorowe X-H···N, w których akceptorem jest atom azotu pirydyny, i – po drugie – kontakty X-H···π i π–π z udziałem pierścieni aromatycznych.

Dobór odpowiedniego ko-formera to kluczowy etap syntezy układów zawierających w sieci krystalicznej więcej niż jeden rodzaj składnika chemicznego. Baza danych strukturalnych CSD jest narzędziem wspomagającym inżynierię krystaliczną w syntezie krystalicznych układów wieloskładnikowych i doborze ko-formerów.

Dokonany przeze mnie przegląd tej bazy danych ujawnił ponad 6400 ko-kryształów, które zawierają w sieci krystalicznej przynajmniej jedną cząsteczkę kwasu karboksylowego. Spośród nich około 1/3 posiada grupę karboksylową tworzącą homosynton (powstaje wówczas dimer lub katemer połączonych grup karboksylowych). Pozostałe struktury krystaliczne posiadają grupy karboksylowe uwikłane w heterosyntony z pirydyną, która jest akceptorem wiązania wodorowego [CSD, V.5.40].

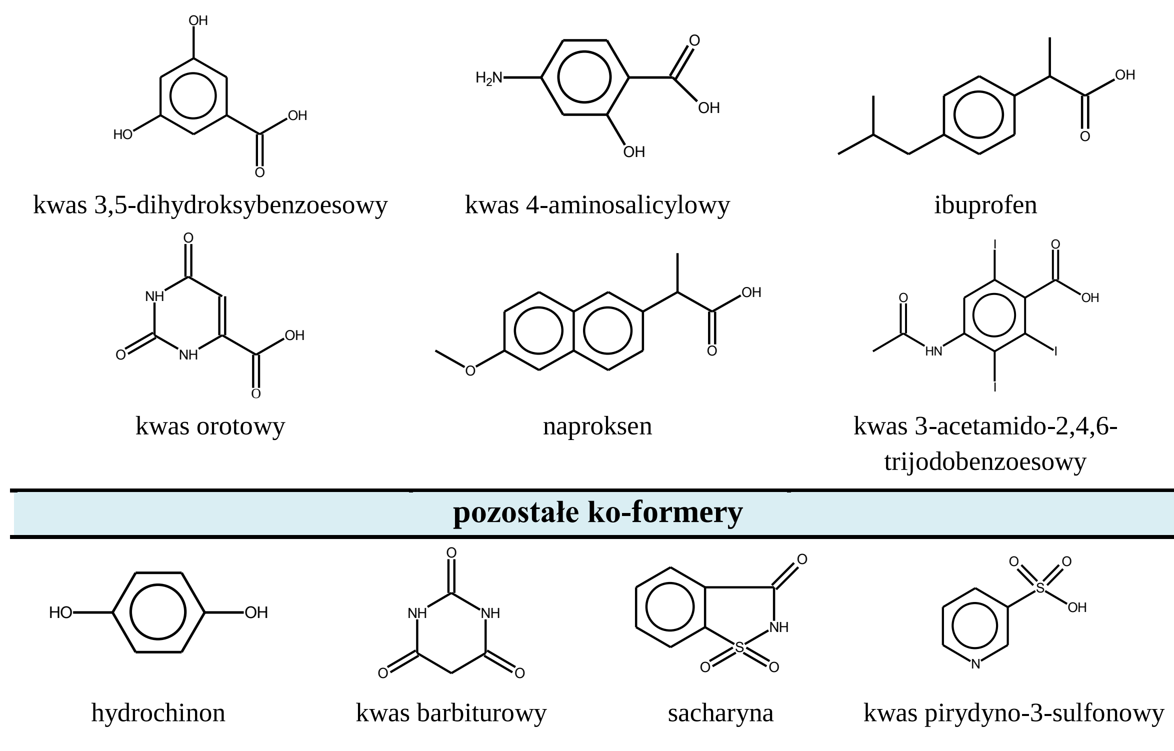
Na podstawie przeglądu bazy danych strukturalnych, jako ko-formery do syntez ko-kryształów wybrałam kwasy dikarboksylowe oraz związki monokarboksylowe, w tym dostępne na rynku leki. Niektóre z kwasów monokarboksylowych (2-pirolo-karboksylowy, 4-aminosalicylowy i orotowy) posiadają dwa rodzaje heteroatomów (N oraz O). Szczególnym przypadkiem jest kwas 3-acetamido-2,4,6-trijodobenzoesowy, który w swojej cząsteczce zawiera trzy rodzaje heteroatomów (N, O oraz I). Oprócz tego przeprowadzono syntezy związków **BZF1** i **BZF2** z innymi ko-formerami, zawierającymi grupy hydroksylowe (hydrochinon), imidową (kwas barbiturowy, sacharyna) oraz sulfonową (kwas pirydyno-3-sulfonowy).

Wzory strukturalne cząsteczek ko-formerów są zebrane w Tabeli 4, a ich charakterystyka wyszukana w oryginalnych publikacjach lub w bazie danych strukturalnych jest zamieszczona w uzupełnieniu do pracy [Suplement S3 – str. 146].

Tabela 4. Ko-formery użyte do syntezy krystalicznych kompleksów molekularnych

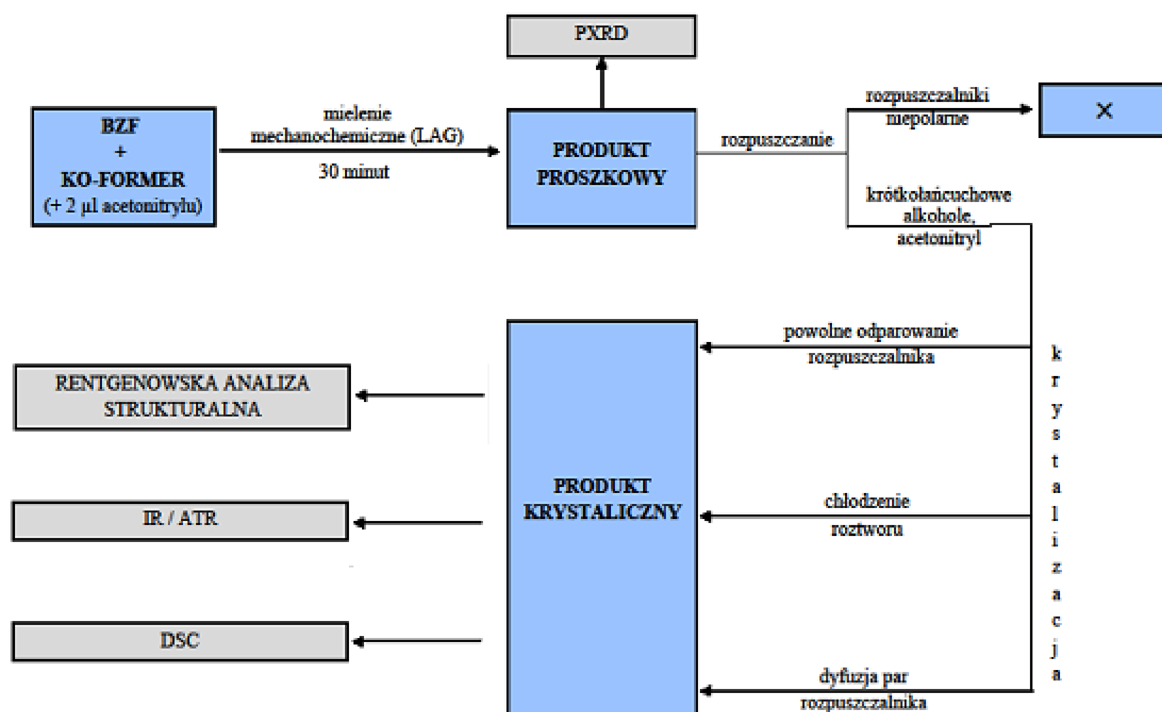
kwasy dikarboksylowe			
kwas szczawiowy	kwas malonowy	kwas bursztynowy	kwas fumarowy
kwas maleinowy	kwas mezakonowy	kwas glutarowy	kwas izoftalowy

związki monokarboksylowe		
kwas 2,4-heksadienowy	kwas 2-metoksybenzoesowy	kwas 3-hydroksycynamonowy
kwas 4-hydroksycynamonowy	kwas fenylopirogronowy	kwas 2-pirolokarboksylowy



9.2. Synteza faz krystalicznych

Otrzymywanie krystalicznych układów przebiegało dwuetapowo. Schemat otrzymywania oraz zastosowane metody charakterystyki otrzymanych produktów zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rys. 18).



Rys. 18. Schemat syntezy krystalicznych układów dwuskładnikowych **BZF**·ko-former i metody badań

Pierwszy etap stanowiła synteza mechanochemiczna przeprowadzona z użyciem dwu składników w automatycznym młynie kulowym. Mielenie prowadzone było metodą „*na mokro*", z niewielką ilością acetonitrylu dodanego do stechiometrycznej mieszaniny składników umieszczonych w stalowym cylindrze. Próbki będące mieszaniną wyjściowego związku oraz kwasów dikarboksylowych lub hydrochinonu przygotowane były w stosunku stechiometrycznym 2:1, a pozostałe – z zachowaniem stechiometrii 1:1. Próbki proszkowych, mikrokrystalicznych faz dwuskładnikowych po mieleniu były poddawane rekrystalizacji z dobranych rozpuszczalników.

Wyniki krystalizacji próbek proszkowych zostały przedstawione w Tabeli 5. Widoczne jest, że nie każda para związków **BFZ·ko-former** jest w stanie utworzyć krystaliczny produkt. Pochodna **BZF1** tworzy krystaliczne kompleksy molekularne z 14 ko-formerami, a pochodna **BZF2** z 17, spośród 24 kombinacji możliwych zarówno dla **BZF1** i **BZF2**.

Tabela 5. Wyniki krystalizacji próbek proszkowych: (+) nowa faza krystaliczna, (–) brak monokryształów

ko-former (**kod**)	**BZF1**	**BZF2**	ko-former (**kod**)	**BZF1**	**BZF2**
kwas szczawiowy (**oxac**)	+	+	kwas fenylopirogronowy (**fenpir**)	–	+
kwas malonowy (**malonac**)	+	–	kwas 2-pirolo-karboksylowy (**pyrcarbac**)	–	+
kwas bursztynowy (**sucac**)	+	+	kwas 3,5-dihydroksy-benzoesowy (**dhbac**)	–	+
kwas fumarowy (**fumac**)	+	+	kwas 4-aminosalicylowy (**asac**)	+	+
kwas maleinowy (**malac**)	+	–	ibuprofen (**ibupr**)	+	+
kwas mezakonowy (**mesac**)	–	+	kwas orotowy (**orotac**)	+	+
kwas glutarowy (**glutac**)	–	+	naproksen (**naprox**)	+	–
kwas izoftalowy (**isopthac**)	+	–	kwas 3-acetamido-2,4,6-tri-jodobenzoesowy (**acetr**)	–	+
kwas 2,4-heksa-dienowy (**heksadien**) × 2	+	–	hydrochinon (**hydrchn**)	+	+
kwas 2-metoksy-benzoesowy (**meobac**)	–	+	kwas barbiturowy (**barbac**)	+	–
kwas 3-hydroksy-cynamonowy (**h3cynam**)	–	+	sacharyna (**sach**)	+	–
kwas 4-hydroksy-cynamonowy (**h4cynam**) × 2	–	+	kwas pirydyno-3-sulfonowy (**pyrsac**)	–	+

Podsumowując, w wyniku zaplanowanego sposobu syntezy, teoretycznie mogło powstać 48 krystalicznych faz dwuskładnikowych (2 pochodne benzofuranu × 24 ko-formery) (Tabela 5). W praktyce okazało się, że badane pochodne benzofuranu są selektywne względem niektórych ko-formerów. Ostatecznie, dalsze badania prowadzono dla 31 faz krystalicznych, dla których w kolejnych rozdziałach pracy prezentowane są wyniki dyfrakcyjnych badań proszkowych i monokrystalicznych. W czasie wykonywania pomiarów dyfrakcyjnych w temperaturze pokojowej i w 120K okazało się, że dwa ko-kryształy ulegały przemianie polimorficznej faza stała ↔ faza stała (**BZF1heksadien**, **BZF2h4cynam**). Fazy krystaliczne były także charakteryzowane metodą spektroskopii w podczerwieni (FT-IR) oraz metodami termicznymi (DSC).

9.3. Charakterystyka faz metodą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej

Dyfraktogramy zarejestrowane w temperaturze 20-22°C dla 31 produktów syntezy mechanochemicznej bezpośrednio po mieleniu zostały porównane z dyfraktogramami związków wyjściowych oraz ko-formerów. Dodatkowo, zostały one zestawione z dyfraktogramami wygenerowanymi (z użyciem programu Mercury) z danych strukturalnych dla monokryształów otrzymanych na dalszym etapie badań (Rozdział 11.2). Identyczny obraz dyfrakcyjny zmierzony eksperymentalnie (**exp.**) oraz otrzymany w wyniku obliczeń (**calc.**) świadczy o otrzymaniu nowej fazy już na etapie syntezy mechanochemicznej.

Wyniki badań proszkowej dyfrakcji rentgenowskiej zostały przedstawione w Tabelach 6a-7i, gdzie dane dla ko-kryształów są zaznaczone na **niebiesko**, **zielonym** kolorem wyróżniłam solwat soli, a **różowym** – sole (przypisania rodzaju fazy są dokonane na podstawie danych rentgenowskiej analizy strukturalnej).

Największe podobieństwo pomiędzy obrazami dyfrakcyjnymi zmierzonymi eksperymentalnie oraz obliczonymi z danych strukturalnych dla monokryształów zaobserwowałam w przypadku następujących faz (oznaczonych w tabelach *): **BZF1malonac** (Tabela 6a), **BZF1malac** (Tabela 6c), **BZF1heksadient** (Tabela 6d), **BZF1ibupr** (Tabela 6e), **BZF1naprox** (Tabela 6f), **BZF1sach** (Tabela 6g) oraz **BZF2mesac** (Tabela 7b), **BZF2meobac** (Tabela 7c), **BZF2h3cynam** (Tabela 7d), **BZF2fenpir** (Tabela 7e), **BZF2ibupr** (Tabela 7g) i **BZF2pyrsac.**

Niektóre otrzymane eksperymentalnie obrazy dyfrakcyjne tylko w pewnym zakresie kątowym 2θ pokrywają się z wygenerowanymi z danych strukturalnych, np. **BZF1hydrchn** (5−18°), **BZF2fumac** (5−15°; 25−35°), **BZF2dhbac** (5−21°) **BZF2hydrchn** (5−21°).

Dyfraktogram proszkowy mieszaniny faz, będący sumą dyfraktogramów faz składowych, zaobserwowałam w przypadku soli **BZF1orotac**, **BZF2asac** oraz **BZF2orotac**. Duże prawdopodobieństwo otrzymania mieszaniny substratów stwierdziłam również w przypadku ko-kryształów **BZF1barbac** oraz **BZF2sucac**. Fazy **BZF2oxac** oraz **BZF2acetr** charakteryzują się wysokim stopniem amorficzności w porównaniu do innych, a ich interpretacja nie jest jednoznaczna.

W pozostałych przypadkach można przypuszczać, że tworzą się metastabilne fazy krystaliczne o innej strukturze niż te, które uzyskane były w wyniku rekrystalizacji.

Tabela 6a. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

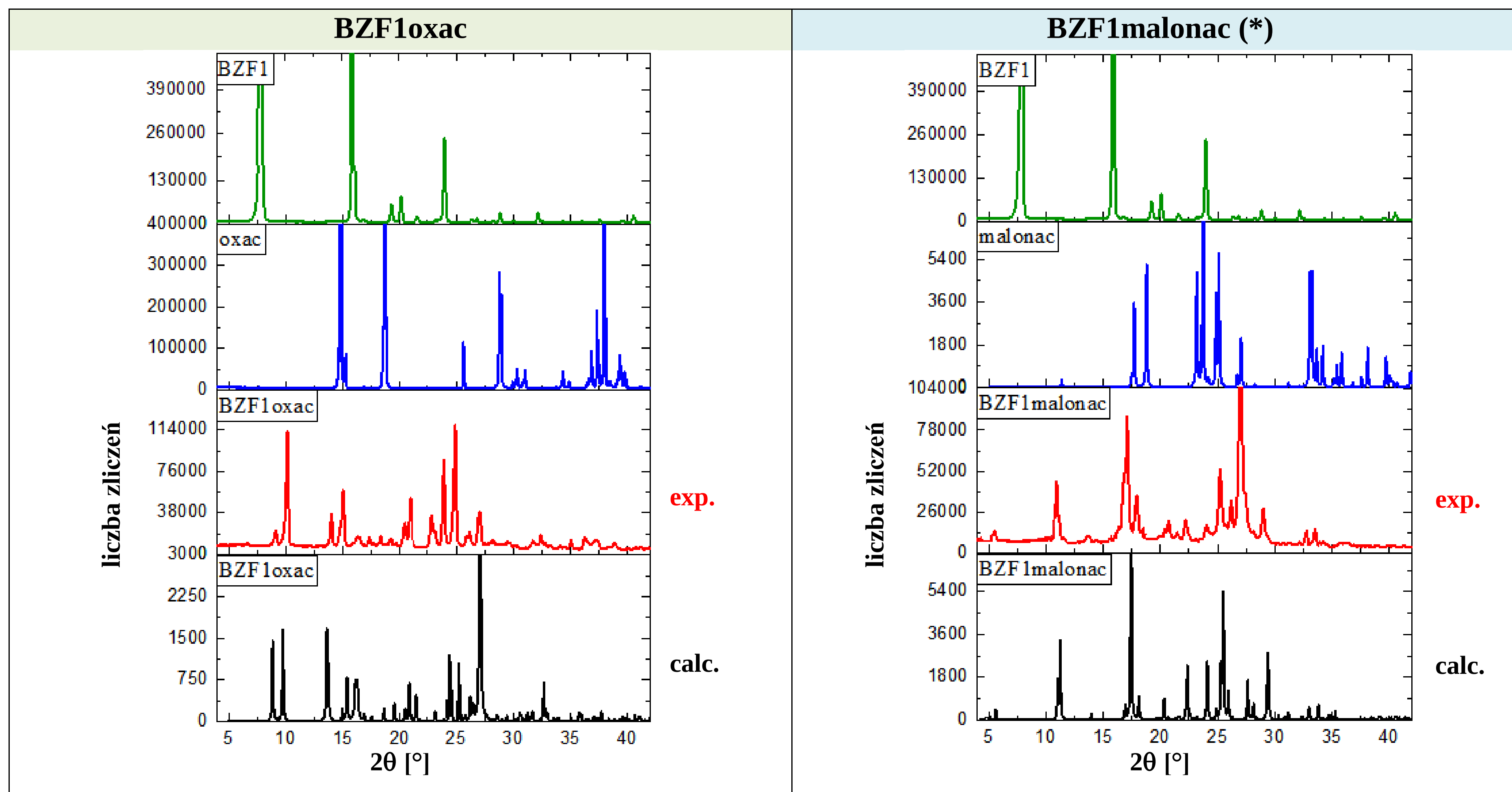


Tabela 6b. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**).

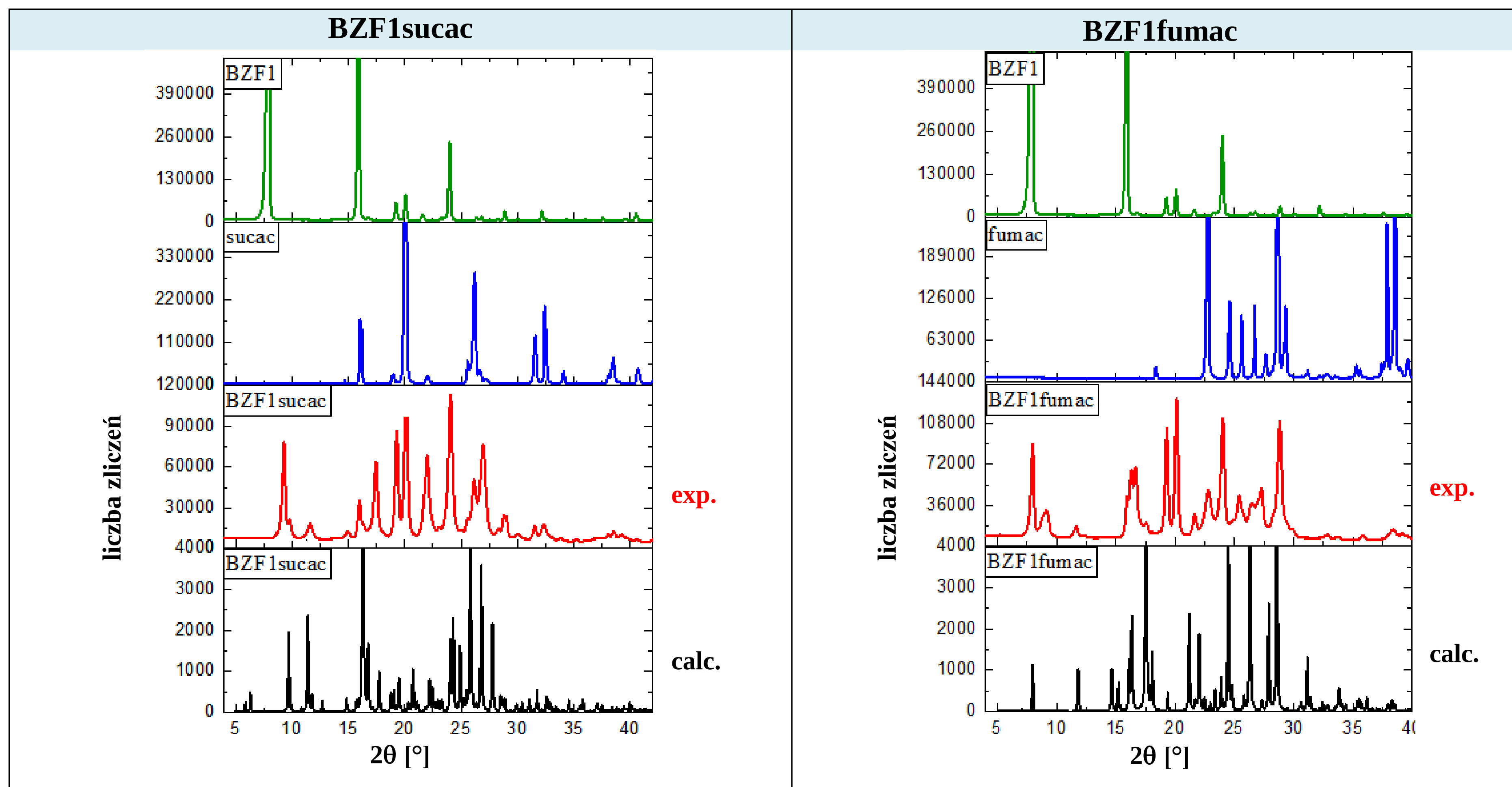


Tabela 6c. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

BZF1malac (*)	BZF1isopthac

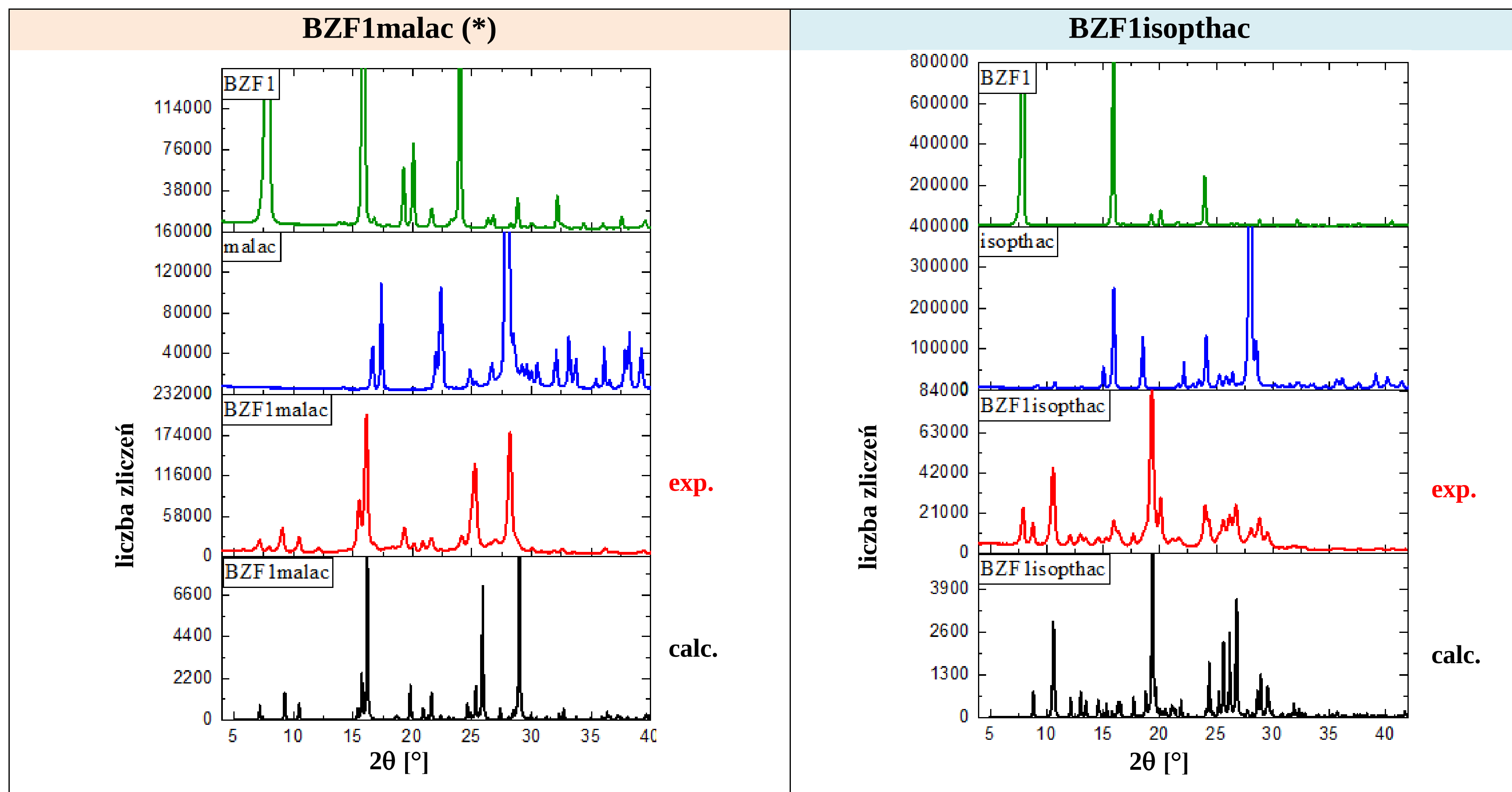


Tabela 6d. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

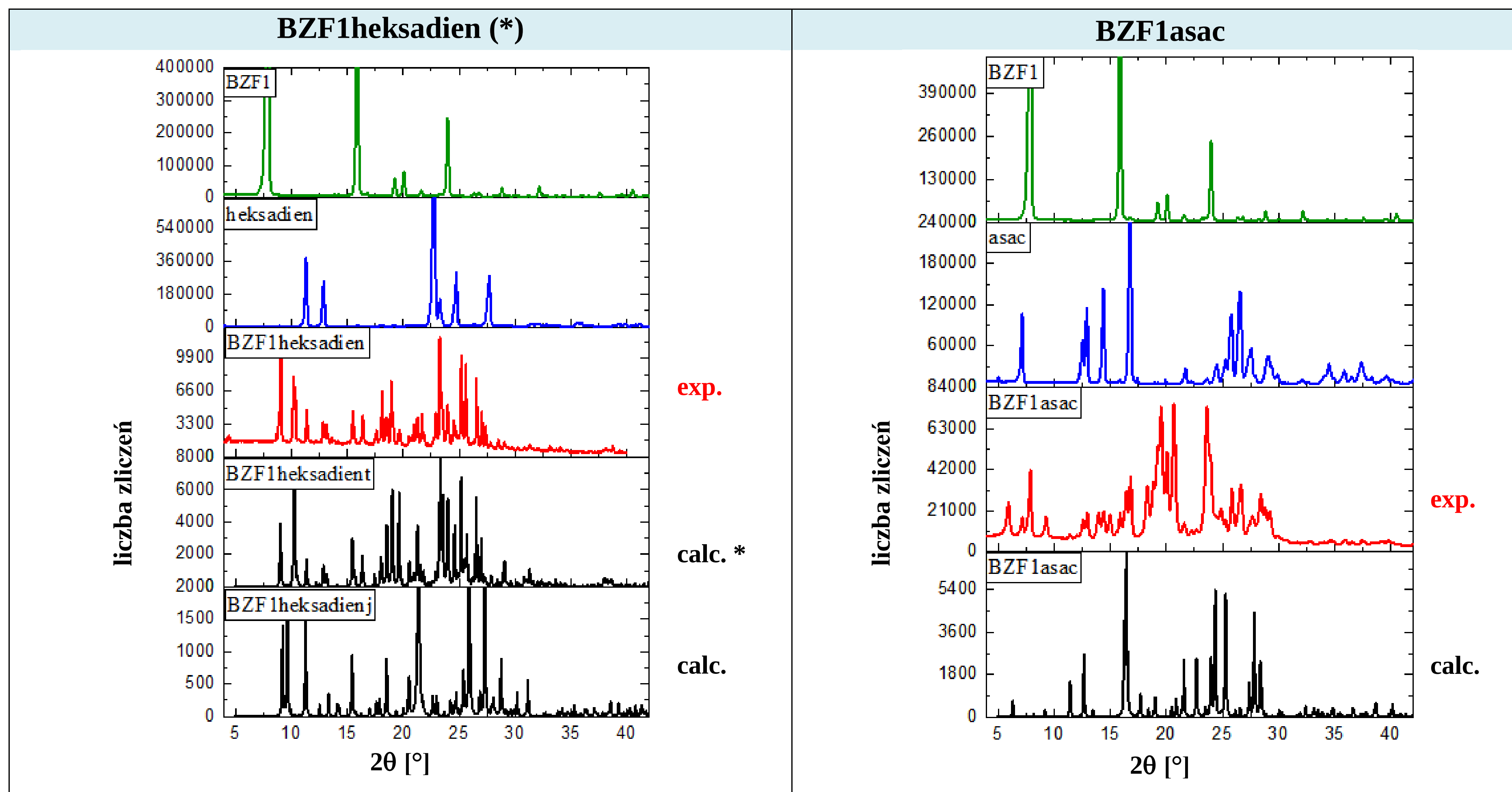


Tabela 6e. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

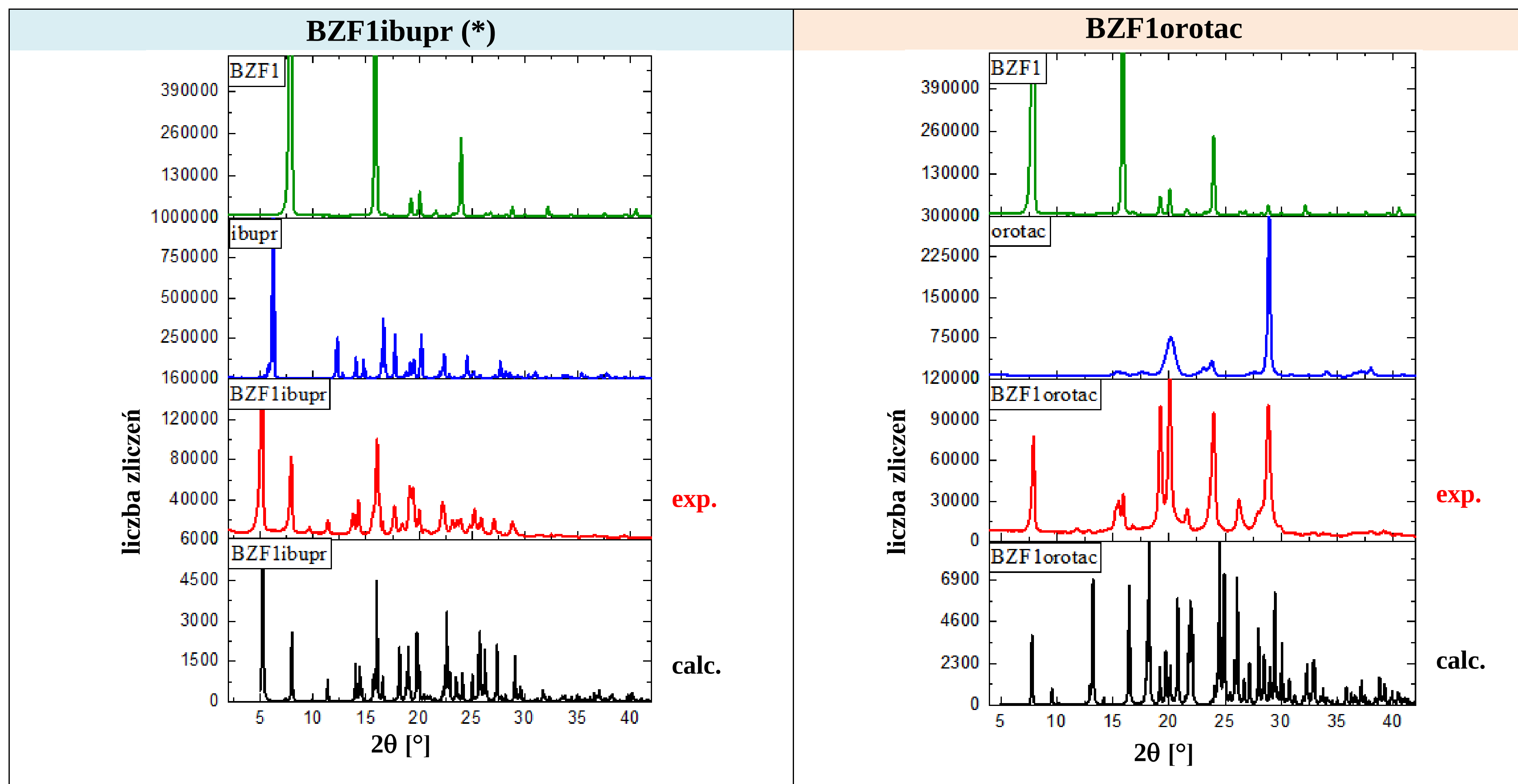


Tabela 6f. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

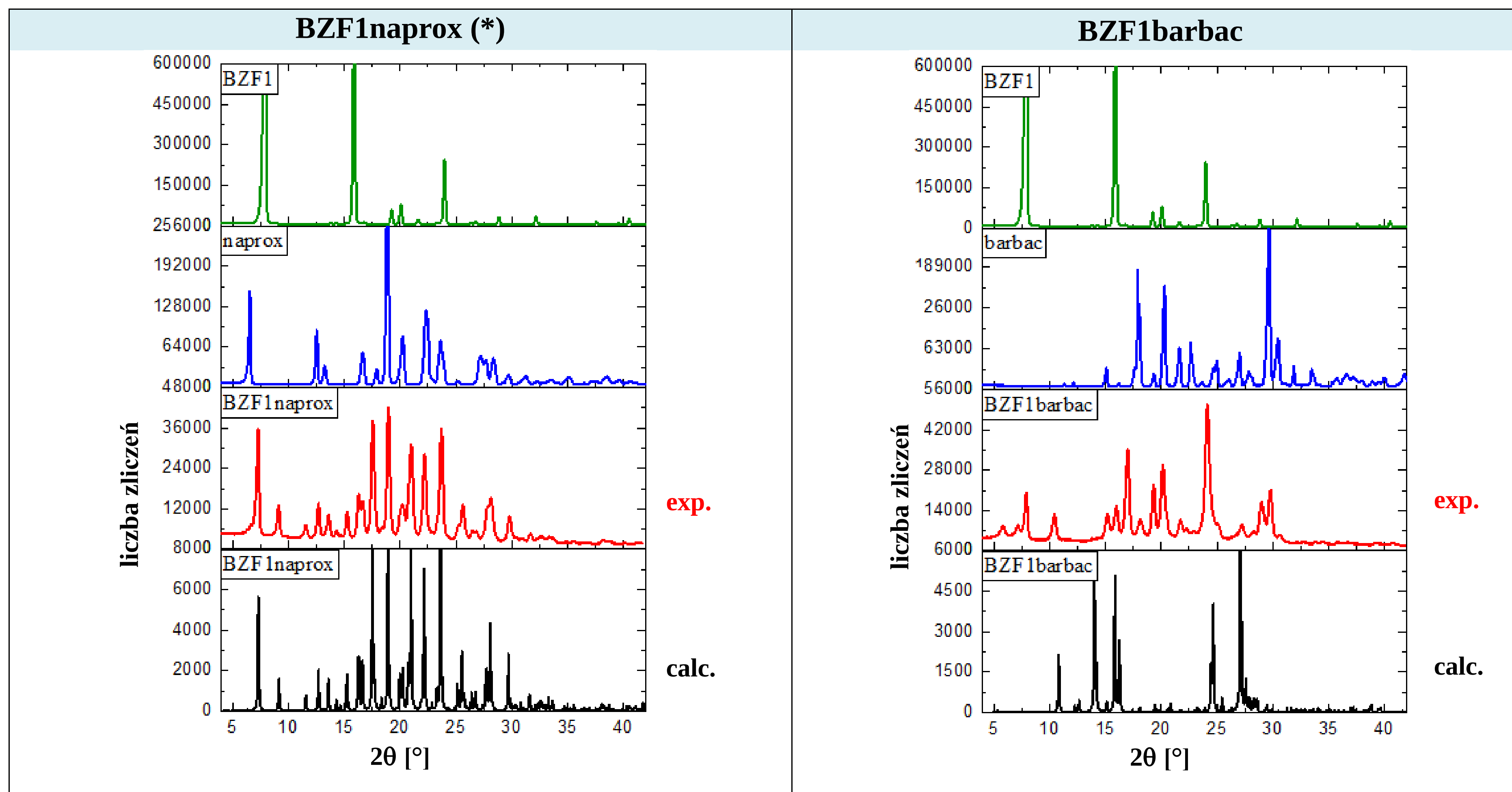


Tabela 6g. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF1**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

BZF1sach (*)	**BZF1hydrchn**

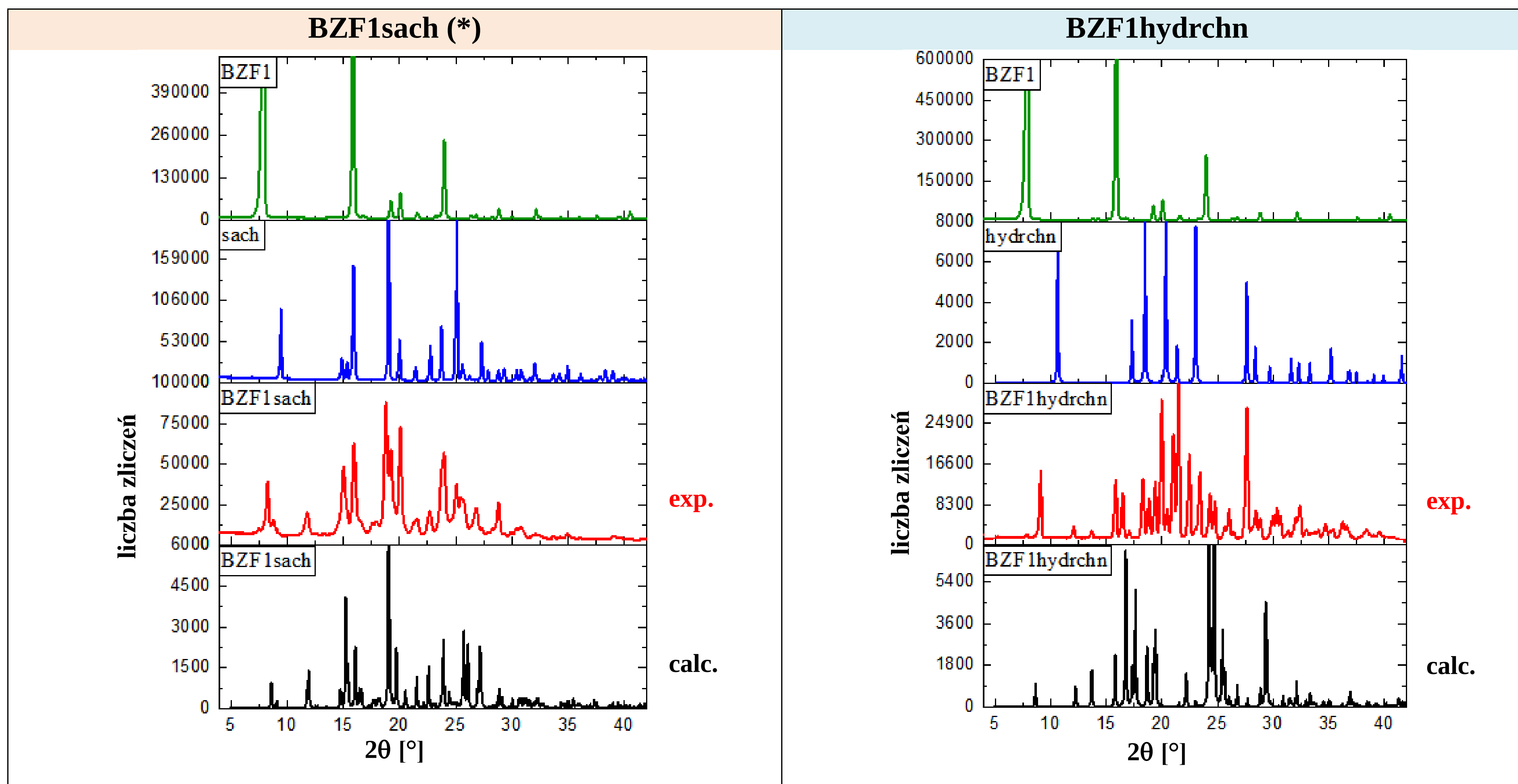


Tabela 7a. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**).

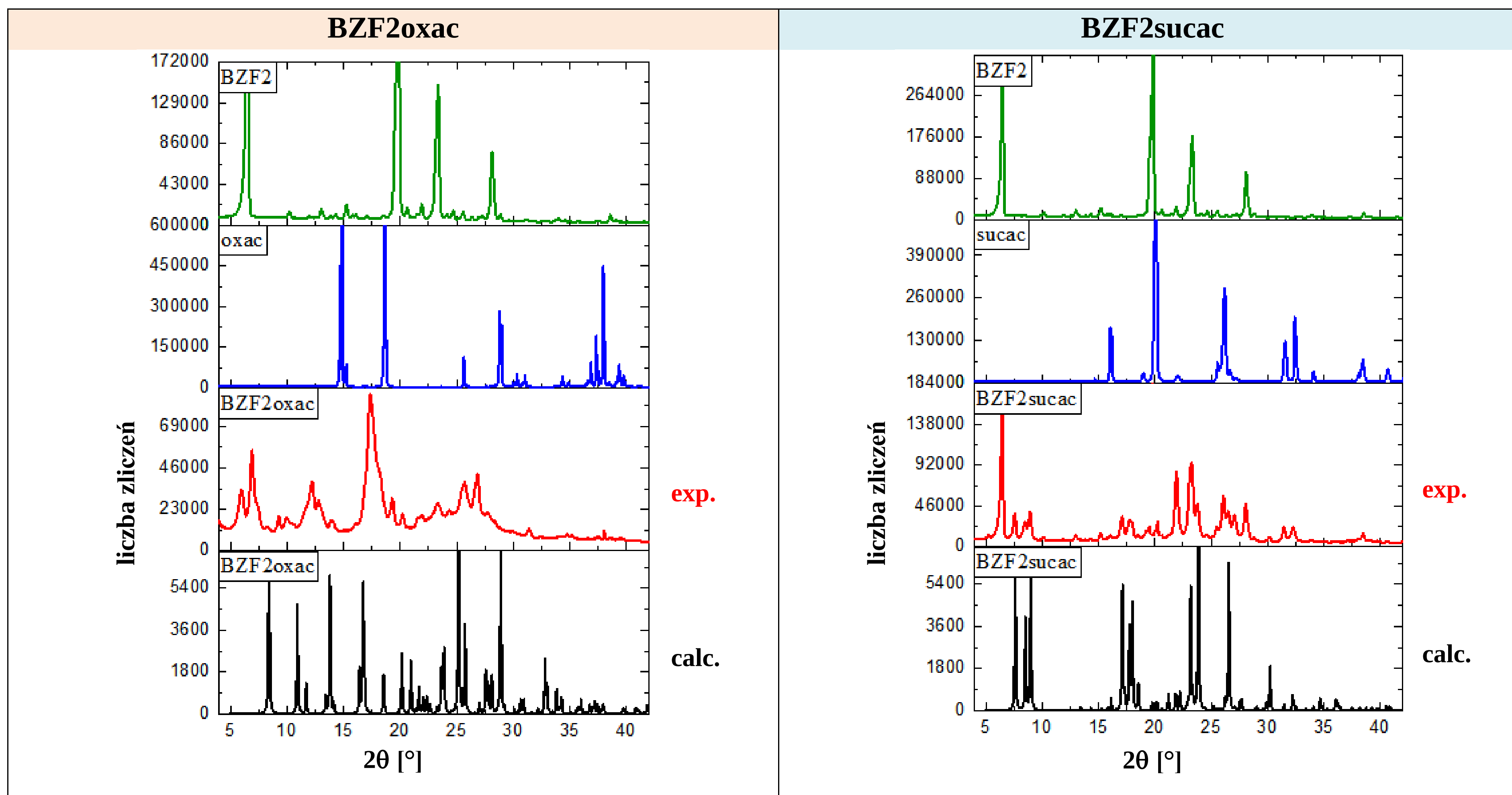


Tabela 7b. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

BZF2fumac	**BZF2mesac (*)**

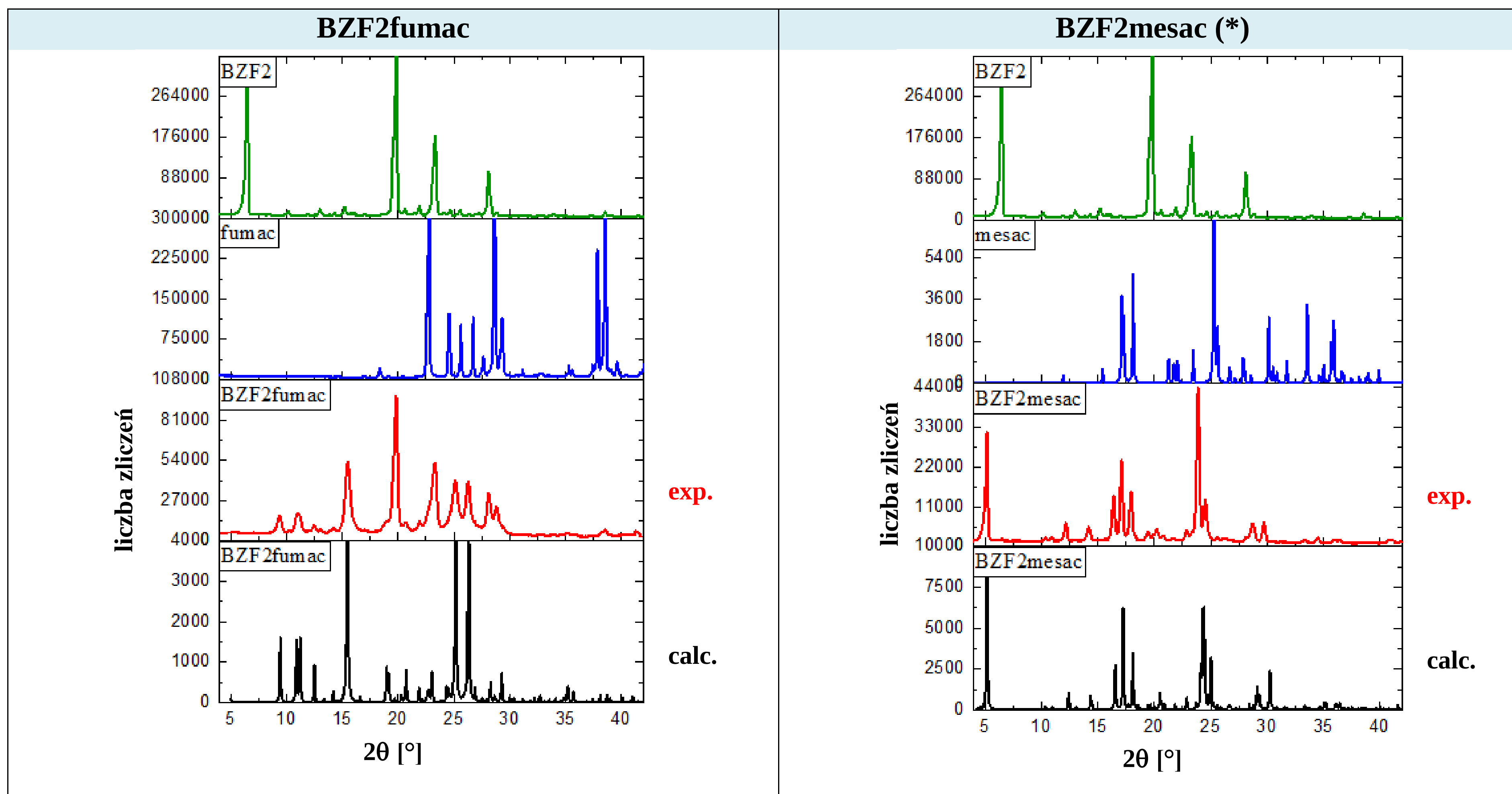


Tabela 7c. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

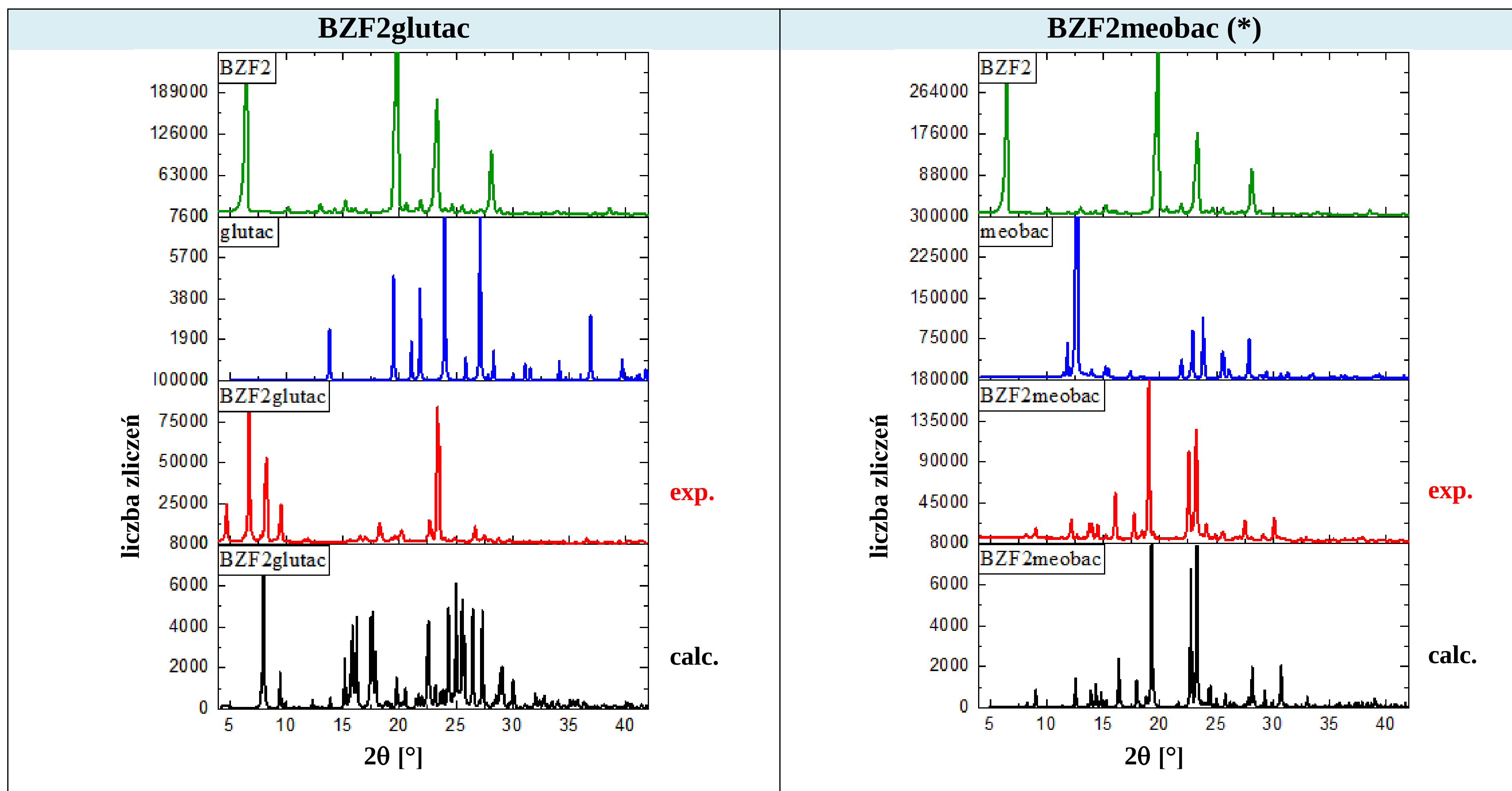


Tabela 7d. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

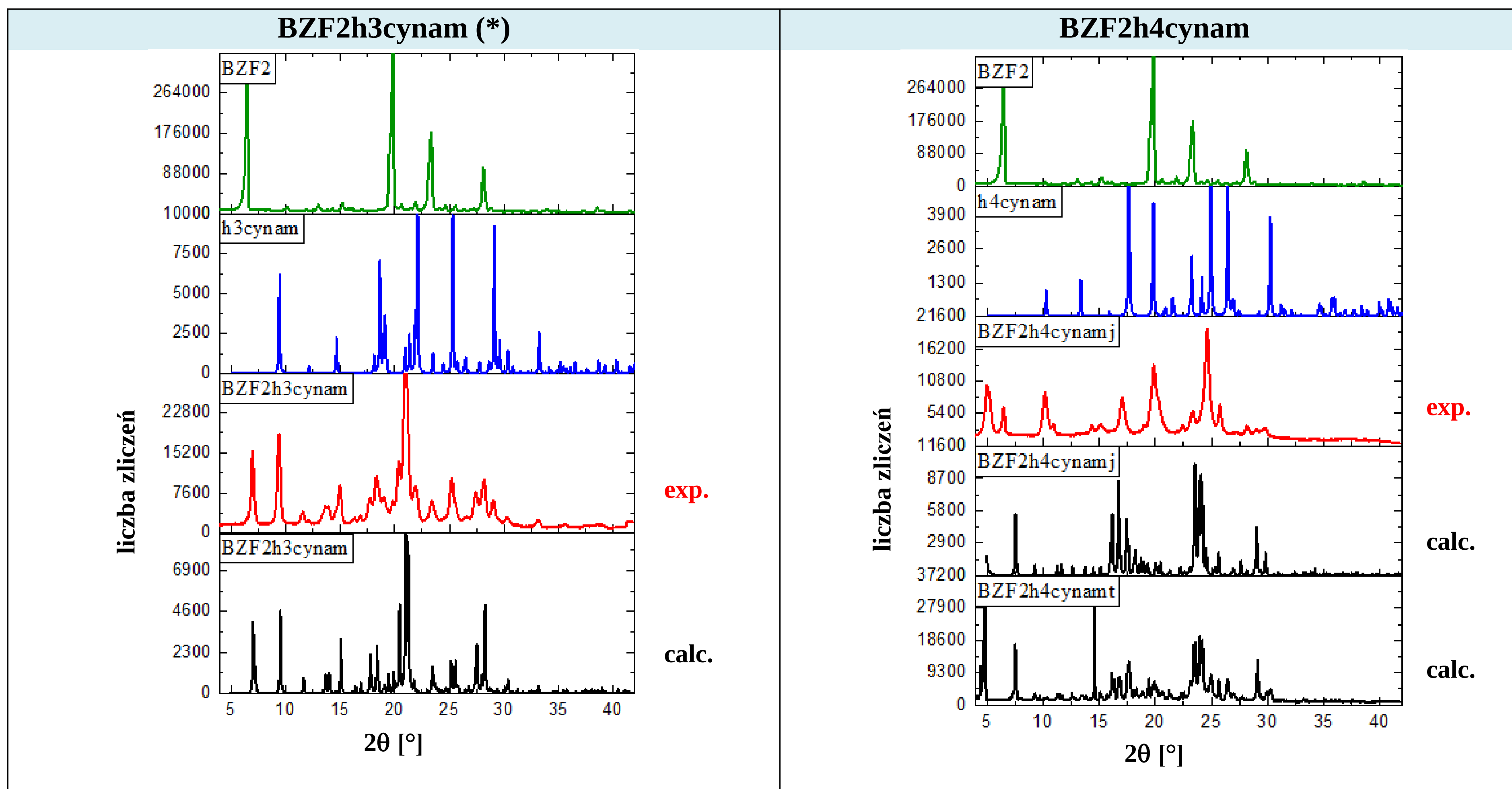


Tabela 7e. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

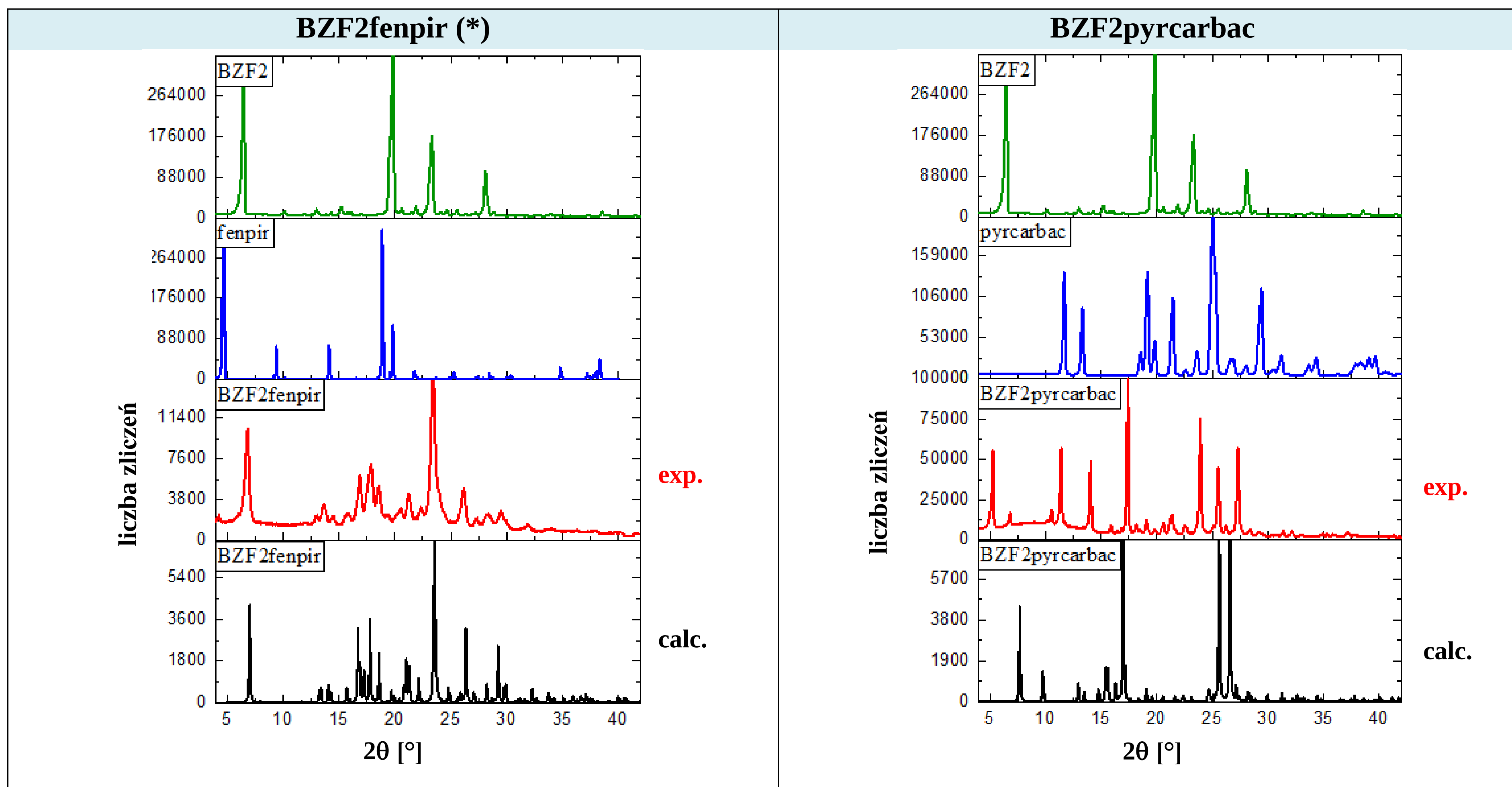


Tabela 7f. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**).

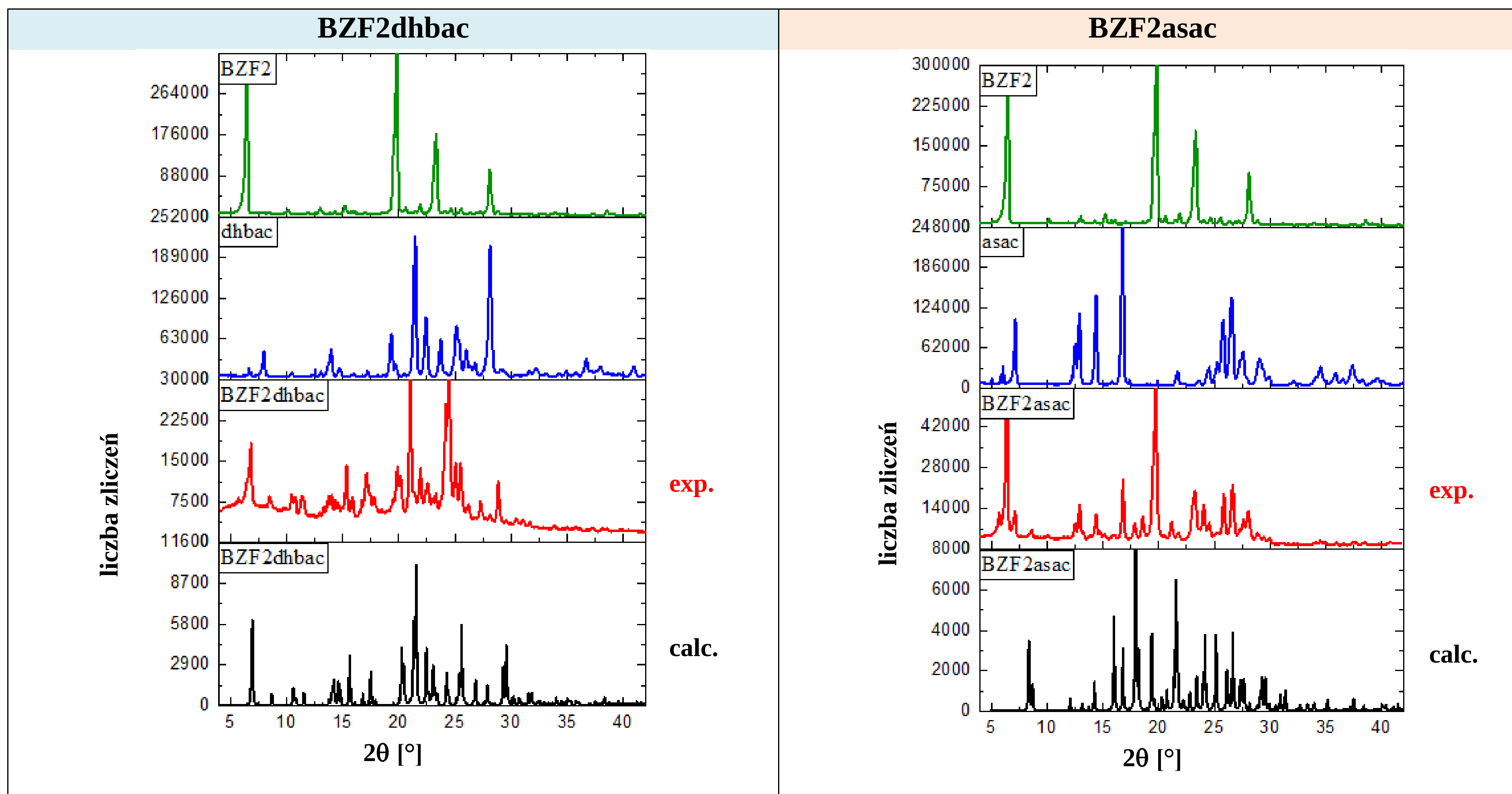


Tabela 7g. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

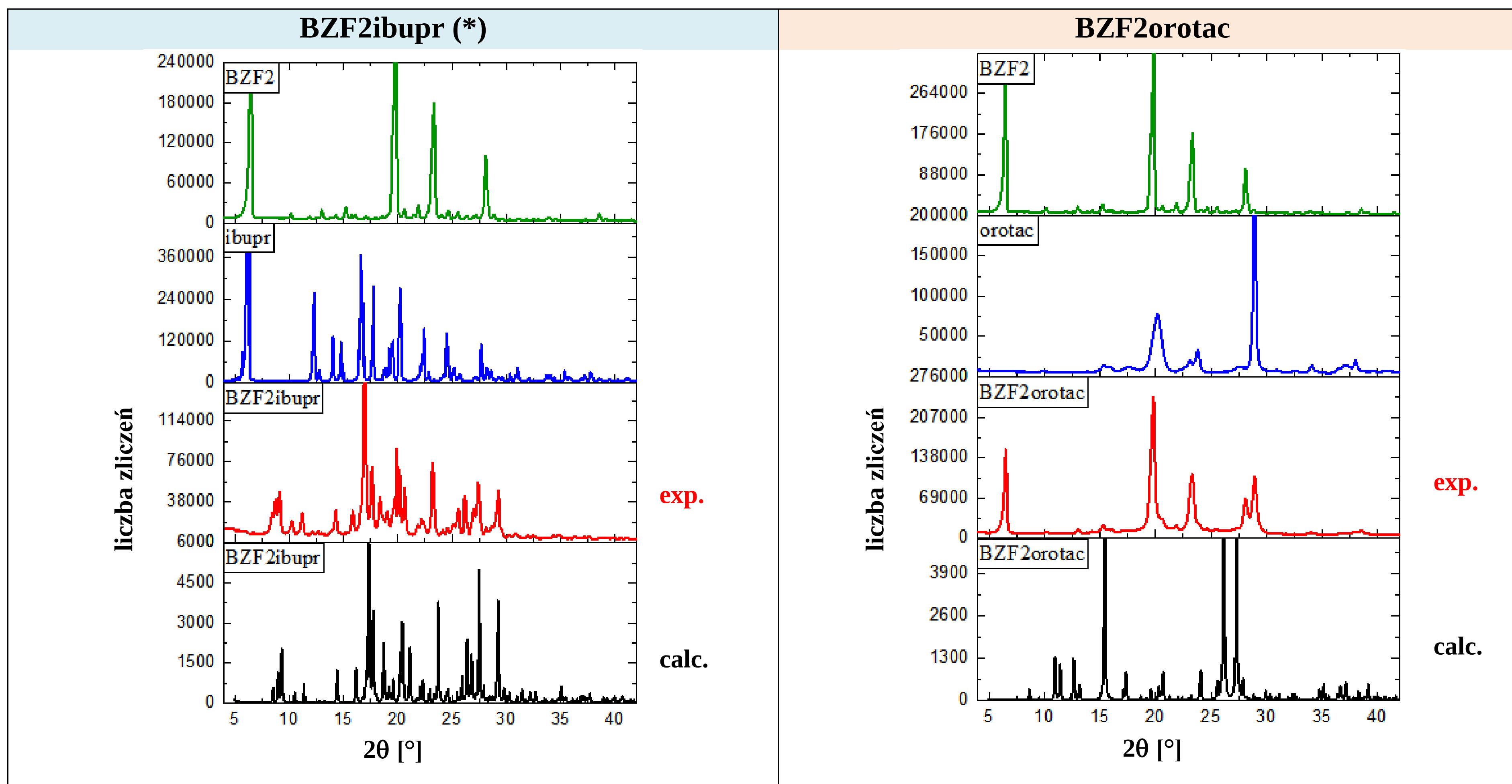


Tabela 7h. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**). Zgodność faz **exp.** i **calc.** oznaczono symbolem (*).

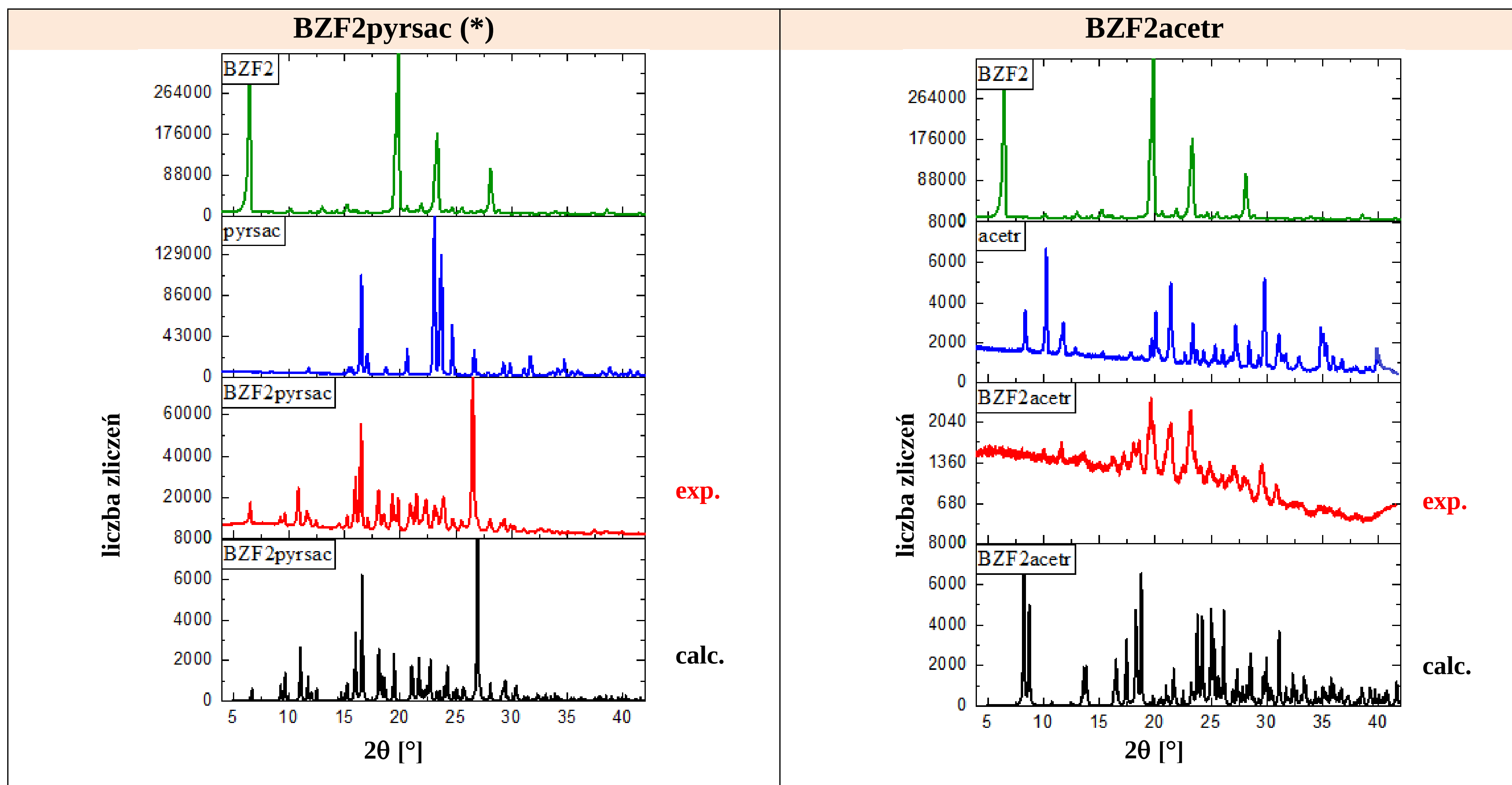
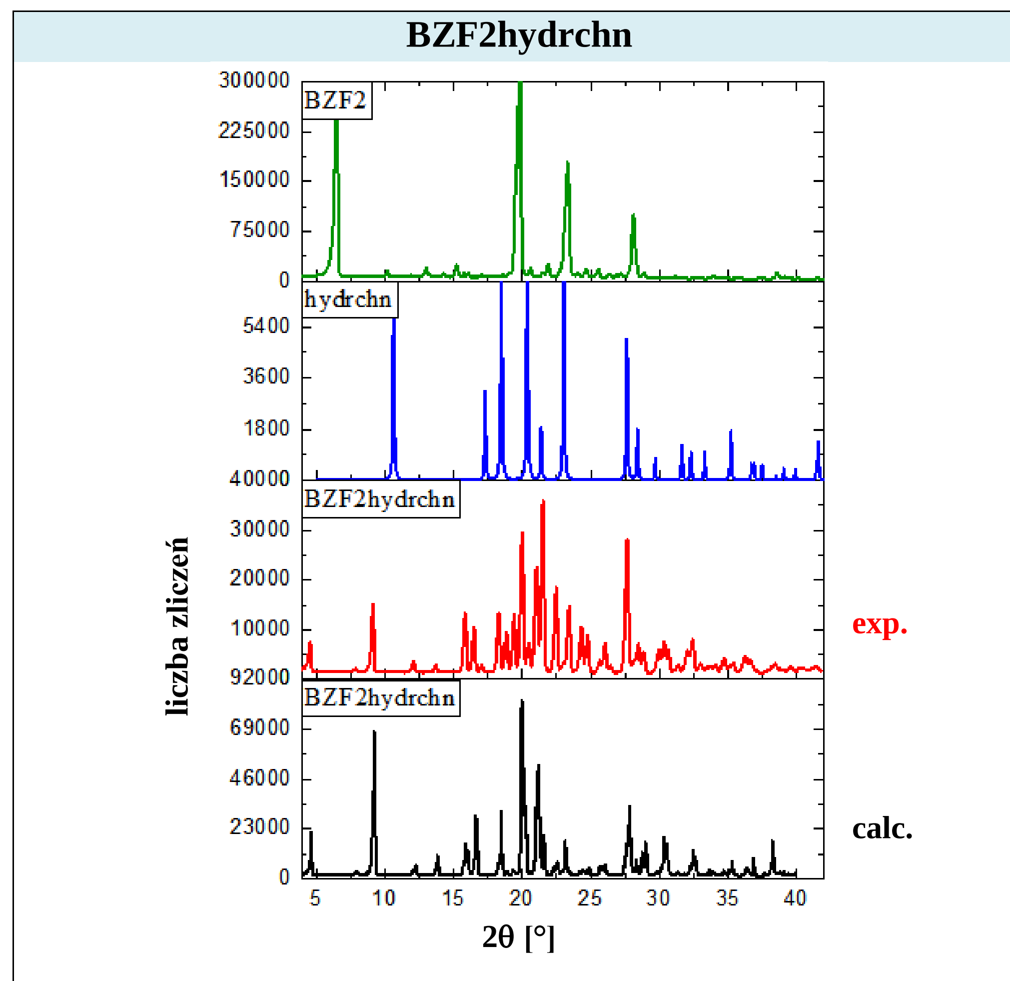


Tabela 7i. Porównanie dyfraktogramów dla **BZF2**, ko-formerów, faz otrzymanych po mieleniu (**exp.**) i wygenerowanych z danych analizy strukturalnej dla monokryształów po rekrystalizacji (**calc.**).

BZF2hydrchn



9.4. Rekrystalizacja

Próbki w postaci proszku uzyskane w trakcie mielenia mechanochemicznego były rozpuszczane w dobranym metodą prób i błędów rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, a następnie poddawane krystalizacji poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika, nagłe przechłodzenie roztworu lub na drodze dyfuzji par anty-rozpuszczalnika. Rozpuszczalnikami stosowanymi do krystalizacji były krótkołańcuchowe alkohole (metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol), acetonitryl lub mieszanina alkoholi: metanol + 1-propanol w stosunku stechiometrycznym (1:1 v/v). Warto dodać, że niekiedy wzrost kryształów zaobserwowano w wyniku kolejnych krystalizacji z użyciem kilku rozpuszczalników. W wyniku tych badań okazało się, że rekrystalizacje tej samej próbki proszkowej z różnych rozpuszczalników dawały tę samą fazę krystaliczną.

W Tabeli 8 przedstawione zostały warunki krystalizacji 31 faz dwuskładnikowych, wybranych na podstawie wstępnych badań przesiewowych; otrzymane serie z pochodnymi benzofuranu **BZF1** oraz **BZF2** zaprezentowane są z rozróżnieniem grup funkcyjnych ko-formerów (kolor **pomarańczowy** – związki dikarboksylowe; **żółty** – monokarboksylowe; **fiołkowy** – inne). W Tabeli 8 zawarte są też informacje o naturze chemicznej otrzymanego krystalicznego układu dwuskładnikowego (sól lub ko-kryształ) oraz stosunek stechiometryczny składników w fazie stałej. Końcowe produkty krystaliczne badane były metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Spis wszystkich badanych faz krystalicznych wraz z przyporządkowanymi im kodami został załączony jako suplement do pracy [Suplement S4 – str. 155].

Tabela 8. Warunki krystalizacji i stechiometria kompleksów molekularnych **BZF·ko-former**

	kod związku	sól / ko-kryształ	stechiometria w fazie stałej	technika krystalizacji
1.	**BZF1oxac**	solwat soli (EtOH)	2:2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
2.	**BZF1malonac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
3.	**BZF1sucac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie acetonitrylu ze schładzanego roztworu
4.	**BZF1fumac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie acetonitrylu ze schładzanego roztworu
5.	**BZF1malac**	sól	1:1	powolne odparowanie acetonitrylu ze schładzanego roztworu
6.	**BZF1isophthac**	ko-kryształ	2:1	gwałtowne chłodzenie gorącego roztworu metanolu
7.	**BZF1heksadienj***	ko-kryształ	1:1	chłodzenie roztworu metanolu
8.	**BZF1heksadient****	ko-kryształ	1:1	chłodzenie roztworu metanolu
9.	**BZF1asac**	ko-kryształ	1:1	powolne odparowanie 1-butanolu ze schładzanego roztworu
10.	**BZF1ibupr**	ko-kryształ	1:1	powolne odparowanie

				acetonitrylu ze schładzanego roztworu
11.	**BZF1orotac**	sól	1:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
12.	**BZF1naprox**	ko-kryształ	1:1	szybkie chłodzenie roztworu metanolu
13.	**BZF1hydrchn**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie metanolu ze schładzanego roztworu
14.	**BZF1barbac**	ko-kryształ	1:1	gwałtowne chłodzenie roztworu acetonitrylu
15.	**BZF1sach**	sól	1:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
16.	**BZF2oxac**	sól	1:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
17.	**BZF2sucac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
18.	**BZF2fumac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
19.	**BZF2mesac**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie metanolu ze schładzanego roztworu
20.	**BZF2glutac**	ko-kryształ	2:1	szybkie chłodzenie roztworu etanolu
21.	**BZF2meobac**	ko-kryształ	1:1	szybkie chłodzenie roztworu etanolu
22.	**BZF2h3cynam**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
23.	**BZF2h4cynamt***	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie metanolu ze schładzanego roztworu
24.	**BZF2h4cynamj****	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie metanolu ze schładzanego roztworu
25.	**BZF2fenpir**	ko-kryształ	1:1	krystalizacja z roztworu metanolu (10-12 °C)
26.	**BZF2pyrcarbac**	ko-kryształ	1:1	szybkie chłodzenie mieszaniny metanol+1-propanol (1:1)
27.	**BZF2dhbac**	ko-kryształ	2:1	szybkie chłodzenie mieszaniny metanol+1-propanol (1:1)
28.	**BZF2asac**	sól	1:1	powolne odparowanie 1-butanolu ze schładzanego roztworu
29.	**BZF2ibupr**	ko-kryształ	1:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
30.	**BZF2orotac**	sól	1:1	powolne odparowanie metanolu ze schładzanego roztworu
31.	**BZF2acetr**	sól	1:1	krystalizacja z mieszaniny metanol+etanol (1:1)
32.	**BZF2hydrchn**	ko-kryształ	2:1	powolne odparowanie etanolu ze schładzanego roztworu
33.	**BZF2pyrsac**	sól	1:1	szybkie chłodzenie mieszaniny metanol+1-propanol (1:1)

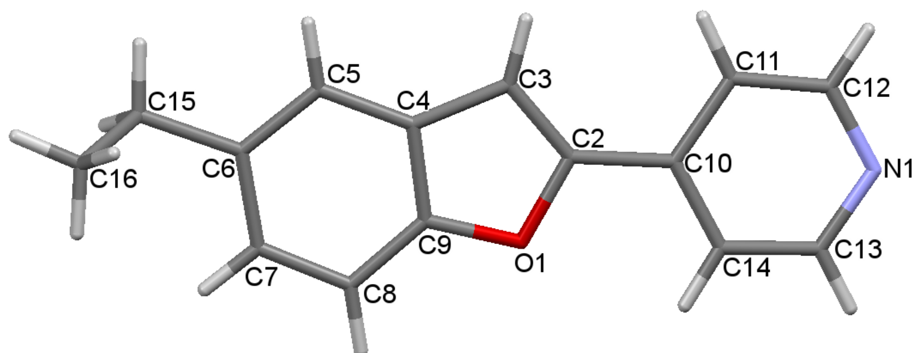
***** odmiana polimorficzna ko-kryształu zmierzona w 120 K

****** odmiana polimorficzna ko-kryształu, zmierzona w 293 K

10. Struktura cząsteczek i kryształów związków BZF1 oraz BZF2

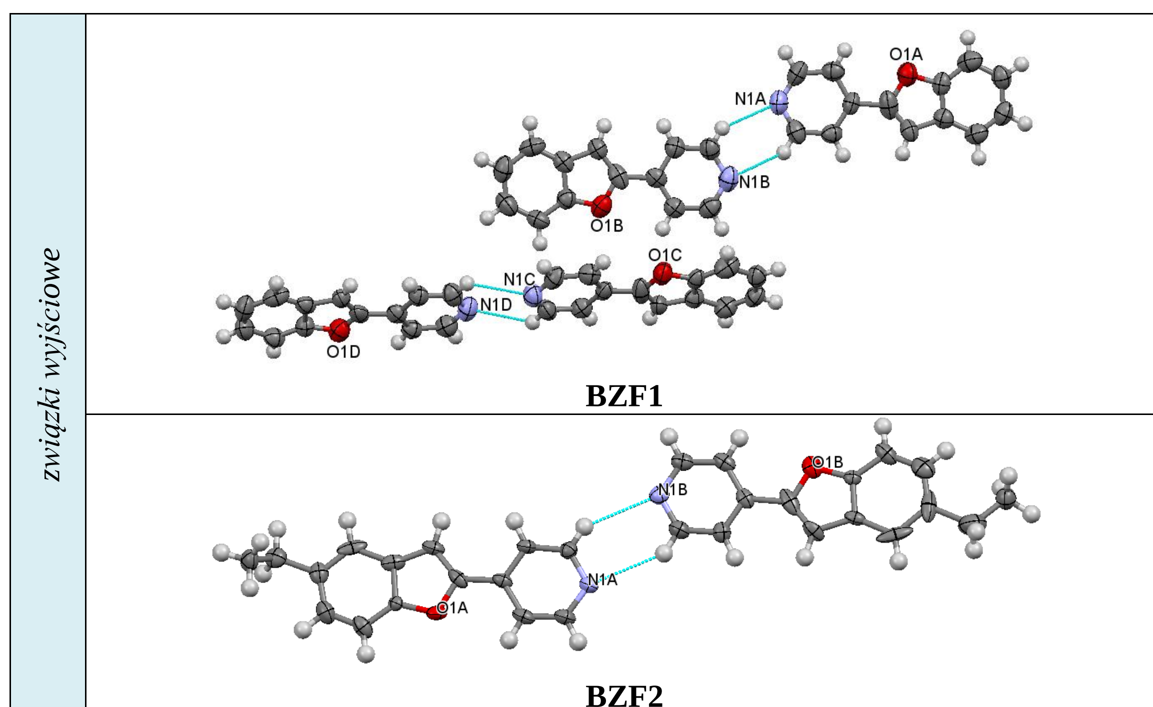
Dane o stechiometrii otrzymanych faz krystalicznych opisane w Rozdziale 11.1 zostały uzyskane w wyniku rentgenowskiej analizy strukturalnej. Wyniki tych badań przedstawię w tym rozdziale.

Związki wyjściowe **BZF1** i **BZF2** (Rys. 17, 19) są nowymi związkami o nie-potwierdzonej wcześniej budowie. Badania rozpoczęłam od określenia struktury ich monokryształów uzyskanych w wyniku krystalizacji z acetonitrylu.



Rys. 19. Rysunek z numeracją atomów w cząsteczce **BZF2**, stosowaną w pracy

Chociaż dla **BZF2** pomiar dyfrakcyjny nie jest dobrej jakości (Tabela 9), analiza pozwoliła na uzyskanie modeli struktury cząsteczek i sieci krystalicznej. Oba związki krystalizują w grupach niecentrosymetrycznych z kilkoma cząsteczkami w częściach symetrycznie niezależnych: Z' = 4 dla **BZF1** i 2 dla **BZF2** (Rys. 20).



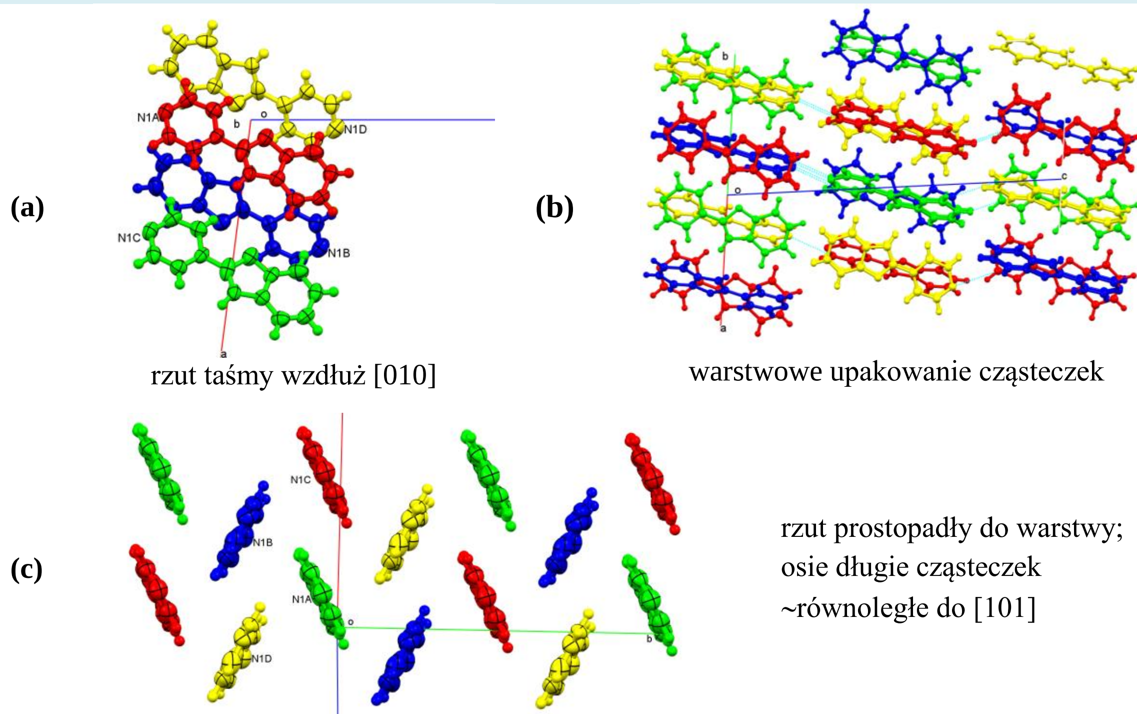
Rys. 20. Widok części symetrycznie niezależnej kryształów **BZF1** i **BZF2**.

Tabela 9. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej związków **BZF1** i **BZF2**

kod związku		**BZF1**	**BZF2**
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO$	$C_{15}H_{13}NO$
masa molowa [g/mol]		195.21	223.26
temperatura [K]		293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	rombowy
grupa przestrzenna		*Cc*	$P\ 2_12_12_1$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	11.746(1)	7.438(1)
	b [Å]	15.012(2)	11.146(2)
	c [Å]	22.402(3)	27.190(3)
	α [°]	90	90
	β [°]	97.33(1)	90
	γ [°]	90	90
V [Å^3]		3917.9(8)	2254.2(6)
Z/Z'		16 / 4	8 / 2
d [g·cm^{-3}]		1.324	1.316
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.674	0.651
F(000)		1632	944
wymiar kryształu [mm^3]		0.40 × 0.17 × 0.06	0.24 × 0.16 × 0.03
zakres kąta θ [°]		3.98 - 68.43	4.29 - 73.72
zakres wskaźników *hkl*		$-12 \leq h \leq 14$, $-18 \leq k \leq 18$, $-26 \leq l \leq 26$	$-8 \leq h \leq 8$ $-13 \leq k \leq 13$ $-33 \leq l \leq 12$
liczba refleksów	zmierzonych	32416	5520
	niezależnych	6215 [*R*(int) = 0.0236]	3846 [*R*(int) = 0.0657]
kompletność do θ = 70° [%]		99.9	99.5
liczba danych /więzów/ parametrów		6215 /2/ 541	3846 /0/ 309
goodness-of-fit dla F^2		0.964	1.110
końcowe wskaźniki R [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0571, *wR*2 = 0.2051	*R*1 = 0.1130, *wR*2 = 0.3342
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0777, *wR*2 = 0.2436	*R*1 = 0.1427, *wR*2 = 0.3623
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.33 / -0.37	1.05 / -0.42

W kryształach obu pochodnych pary cząsteczek symetrycznie niezależnych (A+B i C+D w krysztale **BZF1** oraz A+B w **BZF2**) oddziałują wzajemnie w wyniku kontaktów pirydyna···pirydyna, tworząc dimery poprzez wiązania wodorowe C-H···N_{pyr}, opisane grafem $R^2_2(6)$ [Etter i. in, 1990b]. Dalsze rozbudowanie struktury krystalicznej następuje w wyniku kolejnych międzycząsteczkowych oddziaływań C-H···N_{pyr} (Rys. 21; Tabela 10).

BZF1

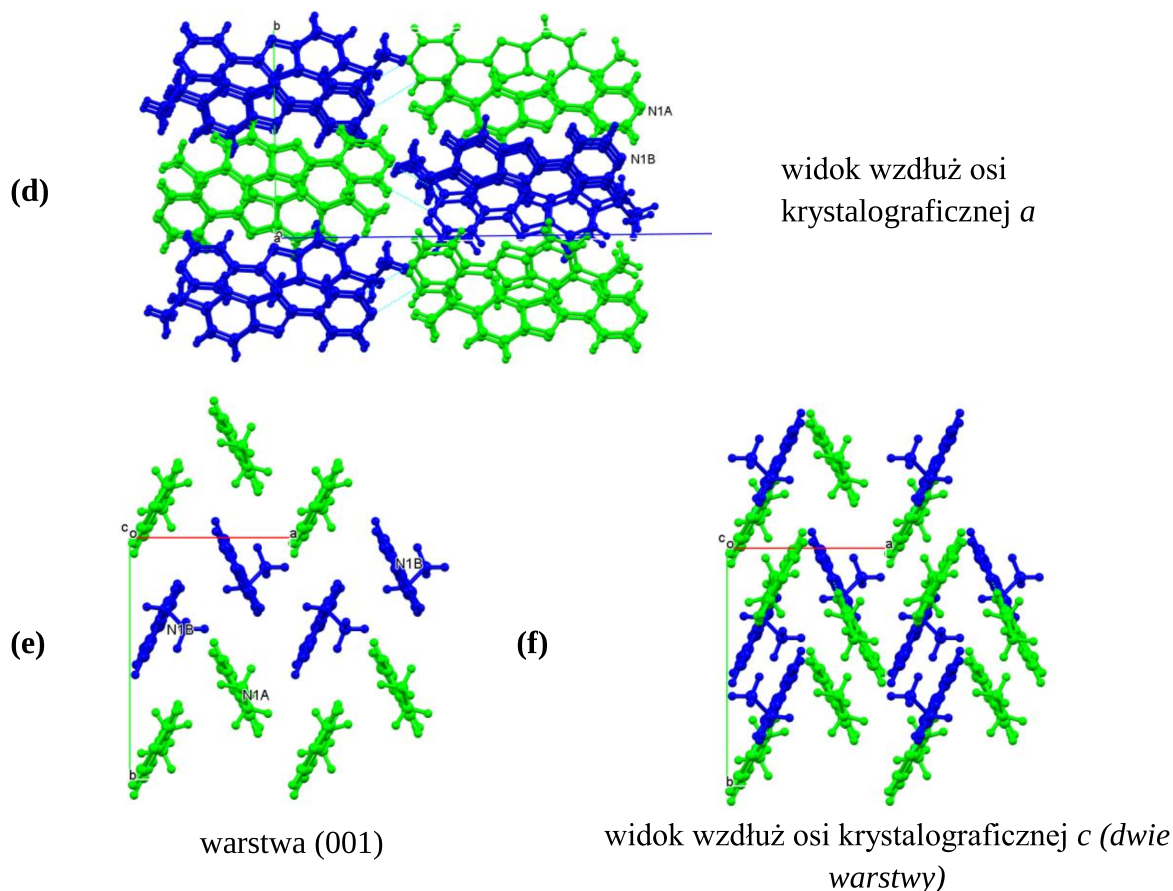


(a) rzut taśmy wzdłuż [010]

(b) warstwowe upakowanie cząsteczek

(c) rzut prostopadły do warstwy; osie długie cząsteczek ~równoległe do [101]

BZF2



(d) widok wzdłuż osi krystalograficznej *a*

(e) warstwa (001)

(f) widok wzdłuż osi krystalograficznej *c (dwie warstwy)*

Rys. 21. Rzuty upakowania cząsteczek w kryształach związków **BZF1** oraz **BZF2**

Tabela 10. Geometria wiązań wodorowych w kryształach związków **BZF1** i **BZF2**

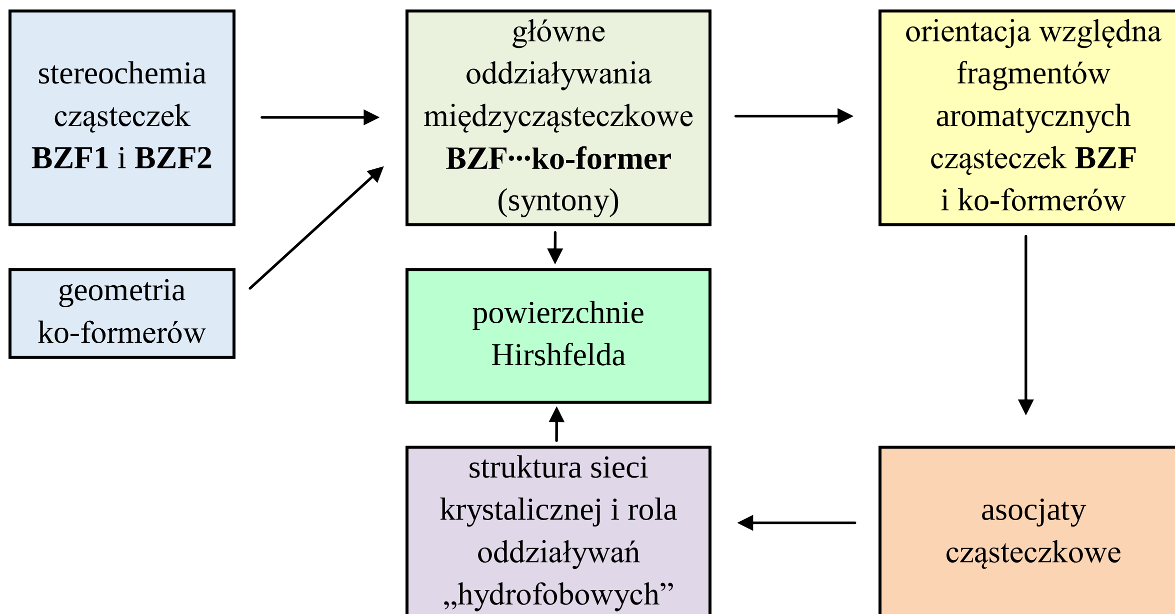
związek	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]	kod symetrii
BZF1	C12A···N1B C13B···N1A C13C···N1D C12D···N1C	0.93 0.93 0.93 0.93	2.83 2.83 2.83 2.83	3.541(8) 3.550(8) 3.546(8) 3.553(8)	135 136 134 136	
BZF2	C12A···N1B C12B···N1A	0.95 0.95	2.68 2.70	3.515(2) 3.522(2)	146 147	-x, -y+1, z+1/2 -x+3/2, -y+1, z-1/2

Cząsteczki obu związków w sieciach krystalicznych orientują się w identyczny sposób: ich osie długie są równoległe do kierunku [101] (**BZF1**; Rys. 21c) lub [001] (**BZF2**; Rys. 21e).

Cząsteczki **BZF1** układają się w taśmy (Rys. 21a), a te z kolei tworzą warstwy (Rys. 21e). W krysztale związku **BZF2**, wzdłuż kierunku krystalograficznego *a* (Rys. 21d) widoczne są równoległe warstwy cząsteczek A i B (niebieskich i zielonych), które powstają w wyniku działania osi dwukrotnej śrubowej 2_1. W przypadku kryształów obu związków zaobserwować można charakterystyczne dla związków aromatycznych upakowanie cząsteczek w motywie jodełki (*herring bone*) (Rys. 21c, e).

11. Struktura kryształów molekularnych

Po ogólnej charakterystyce budowy ko-kryształów i soli, otrzymane dane strukturalne będę analizowała według poniższego schematu (Rys. 22).



Rys. 22. Schemat interpretacji i analizy danych strukturalnych

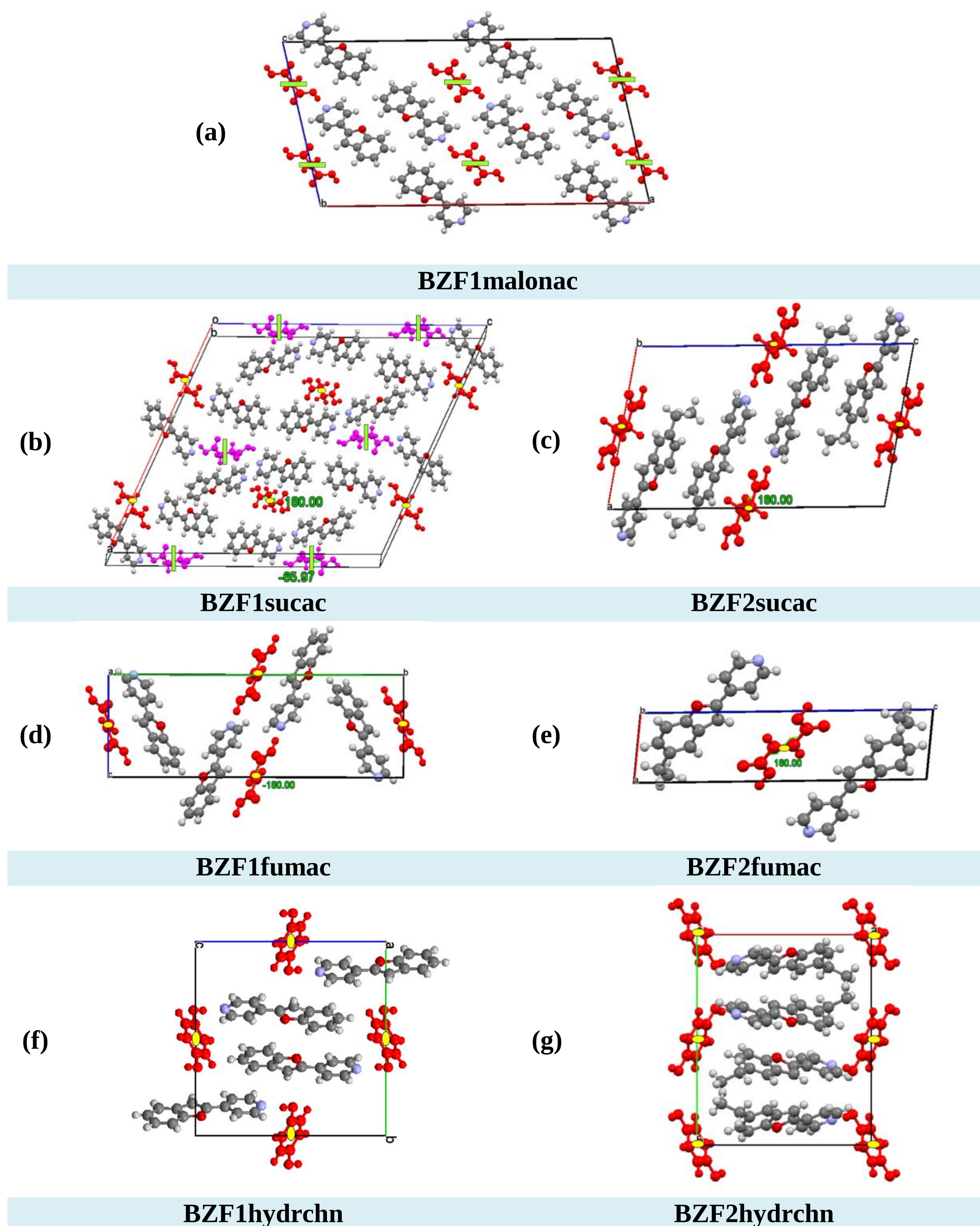
11.1. Stechiometria składników w sieci krystalicznej ko-kryształów i soli

Stechiometria części symetrycznie niezależnej komórki elementarnej w badanych kryształach jest uzależniona od budowy cząsteczki ko-formera. Kiedy jest on związkiem o budowie symetrycznej (kwas fumarowy, kwas bursztynowy, kwas malonowy, hydrochinon), cząsteczka ta zajmuje w sieci kryształu pozycje szczególne (Rys. 23). W takich przypadkach część symetrycznie niezależna kryształu zbudowana jest z cząsteczki lub cząsteczek pochodnej **BZF1/BZF2** oraz ½ cząsteczki ko-formera, a stosunek stechiometryczny składników w fazie stałej wynosi 2:1 (**BZF1sucac**, **BZF1fumac**, **BZF1malonac**, **BZF1hydrchn**, **BZF2sucac**, **BZF2fumac**, **BZF2hydrchn**). W tych przypadkach cząsteczki ko-formera zachowują stałą konformację (+*ap*/-*ap*) i leżą na środku symetrii, z wyjątkiem ko-kryształu **BZF1malonac,** w którym kwas malonowy leży na osi dwukrotnej (Rys. 23a).

W ko-krysztale **BZF1sucac** cząsteczki kwasu bursztynowego przyjmują dwie różne konformacje. Cząsteczki o konformacji -*sc* zajmują położenie na osi dwukrotnej, zaś te o konformacji +*ap* są ulokowane na środku symetrii (Rys. 23b). Kąty torsyjne zmierzone na wiązaniach centralnych C-C wynoszą -65.9° (konformacja -*sc*) oraz 180° (konformacja +*ap*).

Wśród badanych ko-kryształów znajdują się również takie, które mają stechiometrię składników w fazie stałej 2:1, a ich część symetrycznie niezależna zbudowana jest

odpowiednio z dwu lub czterech cząsteczek związku wyjściowego oraz odpowiednio jednej lub dwu cząsteczek ko-formera (**BZF1isopthac**, **BZF2mesac**, **BZF2glutac**, **BZF2dhbac**, **BZF2h3cynam**, **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**). W powyżej opisanych przykładach, cząsteczki ko-formerów zajmują pozycje ogólne.



Rys. 23. Cząsteczki ko-formerów zajmujące pozycje szczególne w sieci krystalicznej badanych kompleksów molekularnych. Elementy symetrii: środek symetrii; oś dwukrotna

W ko-kryształach oraz krystalicznych solach o stechiometrii składników wynoszącej 1:1, część symetrycznie niezależna zbudowana jest z obojętnej cząsteczki lub kationu związku wyjściowego oraz obojętnej cząsteczki lub monoanionu ko-formera (**BZF1malac**, **BZF1heksadienj**, **BZF1heksadient**, **BZF1asac**, **BZF1ibupr**, **BZF1orotac,** **BZF1naprox**, **BZF1barbac**, **BZF1sach**, **BZF2oxac**, **BZF2meobac**, **BZF2fenpir**, **BZF2pyrcarbac**, **BZF2ibupr**, **BZF2orotac**, **BZF2acetr**, **BZF2pyrsac**). W solwacie soli, szczawianie **BZF1** (**BZF1oxac**), w skład części symetrycznie niezależnej wchodzi także nieuporządkowana cząsteczka rozpuszczalnika, którym jest etanol; jest to jedyny solwat otrzymany dla tej serii faz krystalicznych.

11.2. Analiza strukturalna

11.2.1. Dane krystalochemiczne i parametry rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów

Zamieszczone poniżej Tabele 11a-16 prezentują dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej badanych kryształów.

Kryształy zawierające **BZF1** krystalizują w centrosymetrycznych grupach przestrzennych, z wyjątkiem **BZF1naprox**, ze względu na chiralność cząsteczki *S*-naproksenu (Tabele 11a-13). Podobnie krystalizują fazy zawierające **BZF2**; grupy niecentrosymetryczne mają jedynie sieci dwu kryształów: **BZF2meobac** i **BZF2h4cynamj**, pozostałe mają grupy ze środkiem symetrii. Na rysunkach (Rys. 24-29) umieszczonych po Tabelach 11a-16 zaprezentowałam części symetrycznie niezależne analizowanych kryształów i sposób połączenia dwu rodzajów cząsteczek, czyli wiązania wodorowe O-H···N lub $[N\text{-}H^+]\cdots O^-$.

Tabela 11a. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF1·kwas dikarboksylowy** (cz. 1)

kod związku		BZF1oxac (solwat soli)	BZF1malonac	BZF1sucac
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO$ $C_2H_2O_4 \cdot C_2H_5OH$	$C_{13}H_9NO \cdot 0.5C_3H_4O_4$	$2C_{13}H_9NO \cdot C_4H_6O_4$
masa molowa [g/mol]		305.27	247.24	508.51
temperatura [K]		120(2)	293(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	jednoskośny	jednoskośny
grupa przestrzenna		*C* 2/*c*	*C* 2/*c*	*C* 2/*c*
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	22.039(3)	32.164(3)	32.758(8)
	b [Å]	6.896(8)	4.543(3)	4.919(2)
	c [Å]	21.054(3)	16.405(3)	33.873(2)
	α [°]	90	90	90
	β [°]	87.03(1)	102.51(4)	113.85(5)
	γ [°]	90	90	90

V [Å^3]		2899(3)	2340.2(2)	4992.0(2)
Z/Z'		8 / 1	8 / 1	8 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.399	1.403	1.353
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.908	0.819	0.782
F(000)		1264	1032	2128
wymiar kryształu [mm^3]		0.16 × 0.06 × 0.03	0.23 × 0.23 × 0.04	0.32 × 0.08 × 0.06
zakres kąta θ [°]		4.43 - 73.66	5.52 - 73.90	4.87 - 73.93
zakres wskaźników *hkl*		$-27 \leq h \leq 22$, $-7 \leq k \leq 8$, $-25 \leq l \leq 24$	$-34 \leq h \leq 40$, $-3 \leq k \leq 5$, $-18 \leq l \leq 20$	$-40 \leq h \leq 26$, $-5 \leq k \leq 4$, $-39 \leq l \leq 41$
liczba refleksów	zmierzonych	4892	4146	8560
	niezależnych	2819 [R(int) = 0.0340]	2304 [R(int) = 0.0313]	4855 [R(int) = 0.0195]
kompletność do θ = 70° [%]		98.8	99.0	99.6
liczba danych / parametrów		2819 / 217	2304 / 174	4855 / 362
goodness-of-fit dla F^2		1.540	1.178	1.090
końcowe wskaźniki R [I>2σ(I)]		$R1$ = 0.1103, $wR2$ = 0.3314	$R1$ = 0.0502, $wR2$ = 0.1417	$R1$ = 0.0450, $wR2$ = 0.1036
R (wszystkie refleksy)		$R1$ = 0.1304, $wR2$ = 0.3867	$R1$ = 0.0657, $wR2$ = 0.1673	$R1$ = 0.0640, $wR2$ = 0.1391
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.57 / -0.86	0.34 / -0.33	0.17 / -0.25

Tabela 11b. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF1·kwas dikarboksylowy** (cz. 2)

kod związku		BZF1fumac	BZF1malac (sól)	BZF1isophthac
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO{\cdot}0.5C_4H_4O_4$	$C_{13}H_{10}NO{\cdot}C_4H_3O_4$	$2C_{13}H_9NO{\cdot}C_8H_6O_4$
masa molowa [g/mol]		253.25	311.28	556.55
temperatura [K]		120(2)	293(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	trójskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\,2_1/n$	$P\,\bar{1}$	$P\,\bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	5.855(5)	5.880(5)	7.303(1)
	b [Å]	24.180(2)	10.051(9)	11.064(1)
	c [Å]	8.837(8)	12.915(8)	16.936(2)
	α [º]	90	75.46(7)	78.76(1)
	β [º]	108.23(4)	77.55(6)	87.03(1)
	γ [º]	90	76.07(7)	88.84(1)
V [$Å^3$]		1188.3(2)	707.3(1)	1340.3(3)
Z/Z'		4 / 1	2 / 1	2 / 1
d [$g{\cdot}cm^{-3}$]		1.416	1.462	1.379
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.822	0.913	0.782
F(000)		528	324	580
wymiar kryształu [mm^3]		0.32 × 0.11 × 0.04	0.21 × 0.13 × 0.04	0.18 × 0.08 × 0.05
zakres kąta θ [º]		3.66 - 74.04	3.58 - 73.66	4.07 - 68.35
zakres wskaźników *hkl*		$-5 \le h \le 6$, $-26 \le k \le 30$, $-9 \le l \le 10$	$-5 \le h \le 7$, $-11 \le k \le 12$, $-15 \le l \le 15$	$-8 \le h \le 8$, $-13 \le k \le 13$, $-20 \le l \le 20$
liczba refleksów	zmierzonych	4202	4535	18134
	niezależnych	2294 [*R*(int) = 0.0273]	2730 [*R*(int) = 0.0336]	4842 [*R*(int) = 0.0175]
kompletność do θ = 70° [%]		98.4	98.6	98.4
liczba danych / parametrów		2294 / 181	2730 / 224	4842 / 388
goodness-of-fit dla F^2		1.055	0.937	1.088
końcowe wskaźniki *R* [$I>2\sigma(I)$]		*R*1 = 0.0472, *wR*2 = 0.1124	*R*1 = 0.0577, *wR*2 = 0.1474	*R*1 = 0.0542, *wR*2 = 0.1504
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0593, *wR*2 = 0.1255	*R*1 = 0.0789, *wR*2 = 0.1631	*R*1 = 0.0584, *wR*2 = 0.1530
Δρ max/min [$eÅ^{-3}$]		0.23 / -0.28	0.39 / -0.40	0.38 / -0.44

Na rysunkach prezentujących budowę przestrzenną związków (Rys. 24), dla cząsteczek kwasów posiadających symetrię własną ($\bar{1}$ lub 2), fragment części symetrycznie zależnej został zilustrowany tylko za pomocą prętów.

solwat soli	**BZF1oxac**
sól	**BZF1malac**
ko-kryształy	**BZF1malonac**
	BZF1sucac
	BZF1fumac
	BZF1isopthac

Rys. 24. Część symetrycznie niezależna kryształów dwuskładnikowych **BZF1·kwas dikarboksylowy**

Tabela 12a. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF1·związek monokarboksylowy** (cz. 1)

kod związku		**BZF1heksadienj**	**BZF1heksadient**	**BZF1asac**
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO{\cdot}C_6H_8O_2$	$2C_{13}H_9NO{\cdot}2C_6H_8O_2$	$C_{13}H_9NO{\cdot}C_7H_7NO_3$
masa molowa [g/mol]		307.35	614.67	361.37
temperatura [K]		120(2)	293(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	trójskośny	jednoskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_1/c$	$P\ \bar{1}$	$P\ 2_1/n$
parametry komórki elementarnej	a [Å]	7.956(3)	8.634(1)	16.023(2)
	b [Å]	10.426(9)	9.863(1)	5.360(2)
	c [Å]	19.431(9)	19.596(2)	19.975(2)
	α [º]	90	88.89(1)	90
	β [º]	99.58(4)	88.17(1)	105.16(1)
	γ [º]	90	75.87(1)	90
V [Å^3]		1589.3(2)	1617.3(3)	1655.8(7)
Z/Z'		4 / 1	4 / 2	4 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.284	1.262	1.450
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.706	0.694	0.836
F(000)		648	648	756
wymiar kryształu [mm^3]		0.24 × 0.08 × 0.04	0.23 × 0.09 × 0.03	0.22 × 0.12 × 0.02
zakres kąta θ [º]		4.62 - 73.82	4.52 - 68.88	4.11 - 68.39
zakres wskaźników *hkl*		$-9 \le h \le 7$, $-12 \le k \le 12$, $-23 \le l \le 22$	$-10 \le h \le 9$, $-11 \le k \le 11$, $-22 \le l \le 23$	$-19 \le h \le 19$, $-6 \le k \le 6$, $-23 \le l \le 24$
liczba refleksów	zmierzonych	6144	24685	23151
	niezależnych	3121 [R(int) = 0.0155]	5857 [R(int) = 0.0308]	3043 [R(int) = 0.0158]
kompletność do θ = 70° [%]		99.6	99.4	99.8
liczba danych / parametrów		3121 / 210	5857 / 419	3043 / 252
goodness-of-fit dla F^2		1.113	1.066	1.049
końcowe wskaźniki R [I>2σ(I)]		$R1$ = 0.0608, $wR2$ = 0.1812	$R1$ = 0.0403, $wR2$ = 0.1143	$R1$ = 0.0324, $wR2$ = 0.0934
R (wszystkie refleksy)		$R1$ = 0.0754, $wR2$ = 0.2072	$R1$ = 0.0483 $wR2$ = 0.1206	$R1$ = 0.0342, $wR2$ = 0.0952
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.58 / -0.43	0.13 / -0.18	0.14 / -0.17

Tabela 12b. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF1·związek monokarboksylowy** (cz. 2)

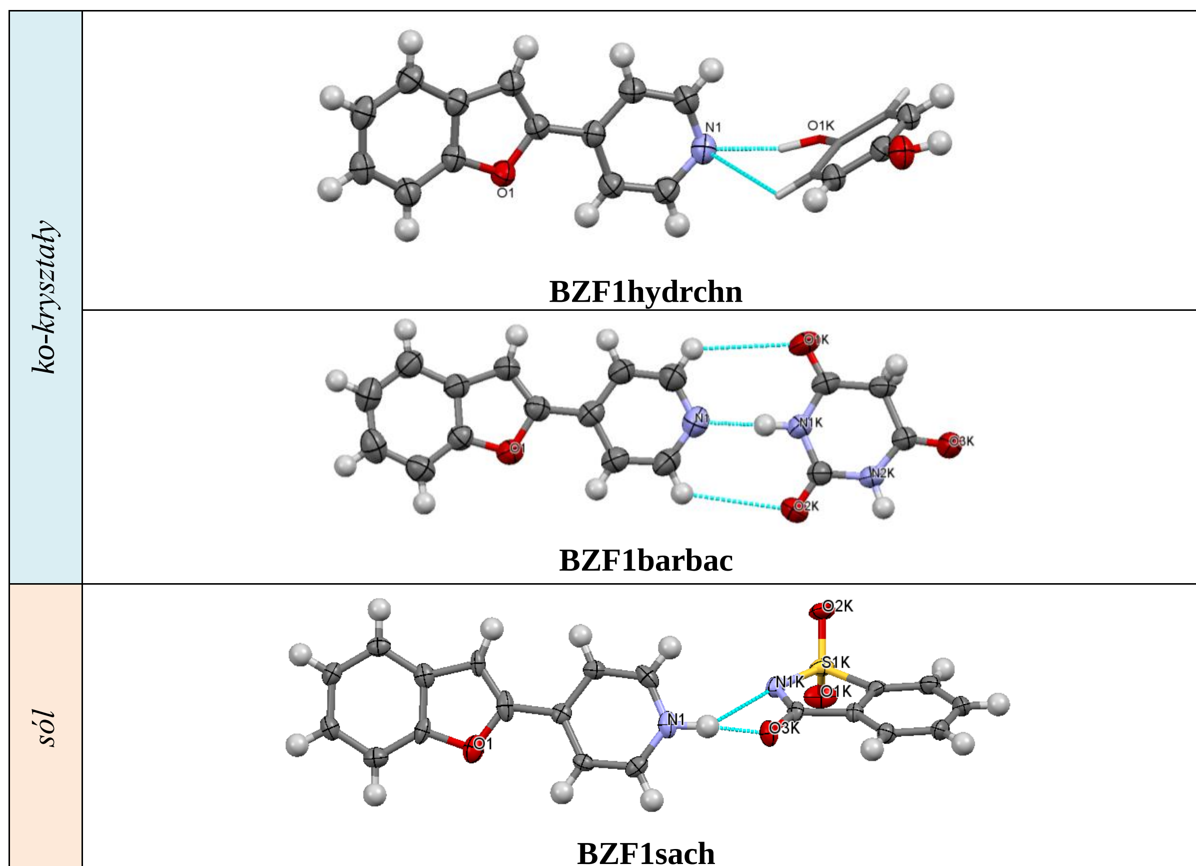
kod związku		**BZF1ibupr**	**BZF1orotac** (sól)	**BZF1naprox**
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO \cdot C_{13}H_{18}O_2$	$C_{13}H_{10}NO \cdot C_5H_3N_2O_4$	$C_{13}H_9NO \cdot C_{14}H_{14}O_3$
masa molowa [g/mol]		401.51	351.31	425.48
temperatura [K]		120(2)	120(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	jednoskośny	rombowy
grupa przestrzenna		$P\ 2_1/n$	$P\ 2_1/n$	$P\ 2_12_12_1$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	18.981(2)	14.669(8)	5.930(2)
	b [Å]	5.095(3)	5.862(6)	13.397(6)
	c [Å]	23.422(3)	18.750(2)	27.876(2)
	α [°]	90	90	90
	β [°]	109.24(4)	111.44(4)	90
	γ [°]	90	90	90
V [Å^3]		2138.6(1)	1500.0(3)	2214.6(1)
Z/Z'		4 / 1	4 / 1	4 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.247	1.555	1.276
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.643	0.977	0.692
F(000)		856	728	896
wymiar kryształu [mm^3]		0.28 × 0.14 × 0.04	0.16 × 0.02 × 0.02	0.35 × 0.05 × 0.05
zakres kąta θ [°]		3.65 - 73.94	3.30 - 74.18	3.66 - 73.41
zakres wskaźników *hkl*		$-23 \le h \le 19$, $-5 \le k \le 6$, $-28 \le l \le 28$	$-15 \le h \le 18$, $-7 \le k \le 5$, $-22 \le l \le 20$	$-7 \le h \le 7$, $-15 \le k \le 16$, $-20 \le l \le 34$
liczba refleksów	zmierzonych	7956	5144	5963
	niezależnych	4211 [*R*(int) = 0.0297]	2929 [*R*(int) = 0.0715]	3846 [*R*(int) = 0.0269]
kompletność do θ = 70° [%]		99.3	98.9	98.7
liczba danych / parametrów		4211 / 285	2929 / 248	3846 / 297
goodness-of-fit dla F^2		1.066	1.047	1.284
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0587, *wR*2 = 0.1519	*R*1 = 0.0690, *wR*2 = 0.1437	*R*1 = 0.0421, *wR*2 = 0.1089
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0756, *wR*2 = 0.1779	*R*1 = 0.1166, *wR*2 = 0.1840	*R*1 = 0.0584, *wR*2 = 0.1168
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.62 / -0.35	0.34 / -0.38	0.18 / -0.17

ko-kryształy	**BZF1heksadienj** - *forma polimorficzna jednoskośna*
	BZF1heksadient - *forma polimorficzna trójskośna*
	BZF1asac
	BZF1ibupr
	BZF1naprox
sól	**BZF1orotac**

Rys. 25. Część symetrycznie niezależna kryształów dwuskładnikowych **BZF1·związek monokarboksylowy**

Tabela 13. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF1barbac, BZF1hydrchn, BZF1sach**

kod związku		**BZF1hydrchn**	**BZF1barbac**	**BZF1sach** (sól)
wzór sumaryczny		$C_{13}H_9NO{\cdot}0.5C_6H_6O_2$	$C_{13}H_9NO{\cdot}C_4H_4N_2O_3$	$C_{13}H_{10}NO{\cdot}C_7H_4NO_3S$
masa molowa [g/mol]		250.27	323.31	378.39
temperatura [K]		293(2)	293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	trójskośny	jednoskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_1/n$	$P\ \bar{1}$	$P\ 2_1/c$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	5.755(5)	6.435(4)	7.605(5)
	b [Å]	14.410(1)	7.337(4)	20.521(3)
	c [Å]	14.660(1)	16.698(1)	11.331(3)
	α [º]	90	97.33(5)	90
	β [º]	99.15(1)	98.55(4)	103.23(5)
	γ [º]	90	96.17(5)	90
V [Å^3]		1200.3(2)	766.8(8)	1721.4(1)
Z/Z'		4 / 1	2 / 1	4 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.385	1.400	1.460
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.742	0.853	1.938
F(000)		524	336	784
wymiar kryształu [mm^3]		0.28 × 0.11 × 0.06	0.17 × 0.13 × 0.03	0.23 × 0.10 × 0.05
zakres kąta θ [º]		4.33 - 68.44	5.42 - 73.72	4.31 - 73.83
zakres wskaźników *hkl*		$-6 \le h \le 6$, $-17 \le k \le 17$, $-17 \le l \le 17$	$-7 \le h \le 7$, $-9 \le k \le 8$, $-18 \le l \le 20$	$-9 \le h \le 8$, $-23 \le k \le 25$, $-13 \le l \le 9$
liczba refleksów	zmierzonych	14613	4950	6590
	niezależnych	2184 [*R*(int) = 0.0267]	2962 [*R*(int) = 0.0161]	3376 [*R*(int) = 0.0329]
kompletność do θ = 70° [%]		99.6	98.6	99.3
liczba danych / parametrów		2184 / 184	2962 / 226	3376 / 248
goodness-of-fit dla F^2		1.028	1.097	1.059
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0301, *wR*2 = 0.0768	*R*1 = 0.0588, *wR*2 = 0.1473	*R*1 = 0.0486, *wR*2 = 0.1230
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0340, *wR*2 = 0.0794	*R*1 = 0.0748, *wR*2 = 0.1611	*R*1 = 0.0689, *wR*2 = 0.1463
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.13 / -0.12	0.19 / -0.19	0.42 / -0.39



Rys. 26. Część symetrycznie niezależna kryształów dwuskładnikowych **BZF1barbac, BZF1hydrchn, BZF1sach**

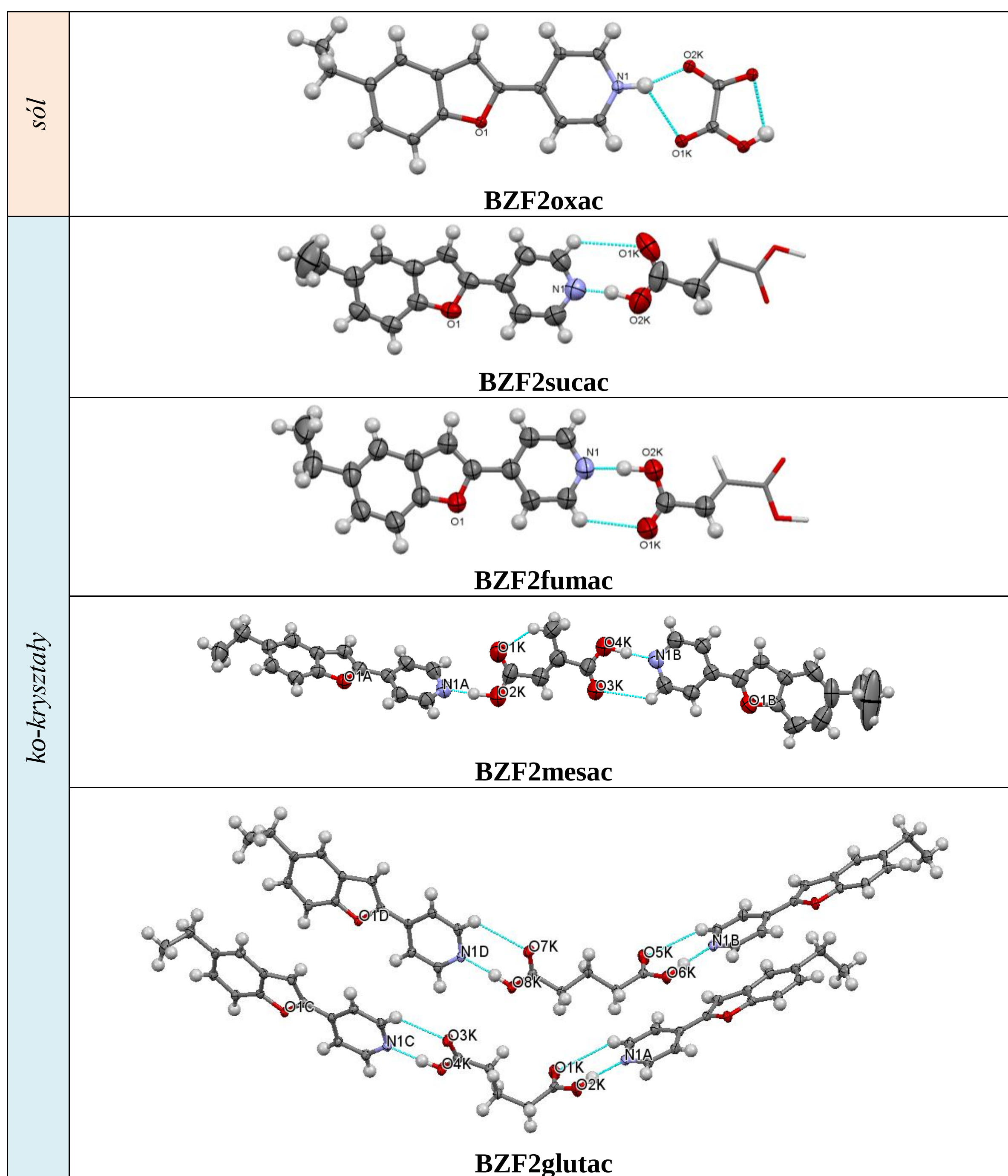
Dla cząsteczki hydrochinonu, która posiada symetrię własną ($\bar{1}$), fragment części symetrycznie zależnej został zilustrowany tylko za pomocą prętów.

Tabela 14a. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·kwas dikarboksylowy** (cz. 1)

kod związku		BZF2oxac (sól)	BZF2sucac	BZF2fumac
wzór sumaryczny		$C_{15}H_{14}NO{\cdot}C_2HO_4$	$C_{15}H_{13}NO{\cdot}0.5C_4H_6O_4$	$C_{15}H_{13}NO{\cdot}0.5C_4H_4O_4$
masa molowa [g/mol]		313.30	283.32	281.31
temperatura [K]		120(2)	293(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	jednoskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_1/c$	$P\ 2_1/n$	$P\ \bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	8.268(8)	12.561(8)	8.337(3)
	b [Å]	21.000(2)	5.694(3)	8.790(3)
	c [Å]	8.648(7)	21.125(1)	9.689(2)
	α [º]	90	90	86.60(2)
	β [º]	101.72(4)	100.84(6)	72.16(2)
	γ [º]	90	90	88.45(1)
V [Å^3]		1470.0(3)	1483.9(2)	674.7(4)
Z/Z'		4 / 1	4 / 1	2 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.416	1.268	1.385
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.879	0.707	0.778
F(000)		656	600	296
wymiar kryształu [mm^3]		0.35 × 0.10 × 0.04	0.21 × 0.07 × 0.03	0.24 × 0.08 × 0.08
zakres kąta θ [º]		4.21 - 74.50	3.81 - 73.89	4.60 – 73.51
zakres wskaźników *hkl*		$-10 \leq h \leq 10$, $-18 \leq k \leq 25$, $-10 \leq l \leq 10$	$-15 \leq h \leq 11$, $-6 \leq k \leq 6$, $-26 \leq l \leq 24$	$-9 \leq h \leq 7$, $-10 \leq k \leq 10$, $-12 \leq l \leq 11$
liczba refleksów	zmierzonych	9594	5611	7281
	niezależnych	2947 [*R*(int) = 0.0353]	2910 [*R*(int) = 0.0231]	2181 [*R*(int) = 0.0230]
kompletność do θ = 70° [%]		98.0	99.5	94.6
liczba danych / parametrów		2947 / 217	2910 / 205	2181 / 204
goodness-of-fit dla F^2		1.098	1.084	1.141
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0426, w*R*2 = 0.1094	*R*1 = 0.0715, *wR*2 = 0.2224	*R*1 = 0.0555, *w*R2 = 0.1786
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0553, w*R*2 = 0.1280	*R*1 = 0.0906, *wR*2 = 0.2571	*R*1 = 0.0693, *wR*2 = 0.2392
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.25 / -0.28	0.37 / -0.33	0.36 / -0.41

Tabela 14b. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·kwas dikarboksylowy** (cz. 2)

kod związku		**BZF2mesac**	**BZF2glutac**
wzór sumaryczny		$2C_{15}H_{13}NO \cdot C_5H_6O_4$	$4C_{15}H_{13}NO \cdot 2C_5H_8O_4$
masa molowa [g/mol]		576.63	1157.28
temperatura [K]		293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		trójskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	5.861(1)	11.264(3)
	b [Å]	14.913(1)	11.687(4)
	c [Å]	17.499(1)	23.316(6)
	α [º]	78.31(2)	101.71(3)
	β [º]	84.36(2)	103.75(2)
	γ [º]	89.07(2)	92.36(3)
V [Å^3]		1490.5(3)	2906.4(2)
Z/Z'		2 / 1	4 / 2
d [g·cm^{-3}]		1.285	1.322
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.716	0.735
F(000)		608	1224
wymiar kryształu [mm^3]		0.25 × 0.10 × 0.03	0.20 × 0.08 × 0.04
zakres kąta θ [º]		4.37 - 68.35	3.88 - 74.14
zakres wskaźników *hkl*		$-7 \leq h \leq 5$, $-17 \leq k \leq 17$, $-21 \leq l \leq 21$	$-13 \leq h \leq 14$, $-14 \leq k \leq 13$, $-28 \leq l \leq 29$
liczba refleksów	zmierzonych	21109	21263
	niezależnych	5366 [*R*(int) = 0.0288]	11413 [*R*(int) = 0.0257]
kompletność do θ = 70° [%]		98.3	99.5
liczba danych / parametrów		5366 / 393	11413 / 783
goodness-of-fit dla F^2		1.080	1.083
końcowe wskaźniki R [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0734 *wR*2 = 0.2284	*R*1 = 0.0425, w*R*2 = 0.1049
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0927, *wR*2 = 0.2500	*R*1 = 0.0589, w*R*2 = 0.1262
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.90 / -0.57	0.25 / -0.30



Rys. 27. Część symetrycznie niezależna dwuskładnikowych kompleksów molekularnych **BZF2·kwas dikarboksylowy**

Dla cząsteczek kwasów dikarboksylowych, które posiadają symetrię własną ($\bar{1}$), fragment części symetrycznie zależnej został zilustrowany tylko za pomocą prętów.

Tabela 15a. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·związek monokarboksylowy** (cz. 1)

kod związku		**BZF2meobac**	**BZF2h3cynam**	**BZF2h4cynamt**
wzór sumaryczny		$C_{15}H_{13}NO \cdot C_8H_8O_3$	$2C_{15}H_{13}NO \cdot C_9H_8O_3$	$4C_{15}H_{13}NO \cdot 2C_9H_8O_3$
masa molowa [g/mol]		375.41	610.68	1221.36
temperatura [K]		120(2)	293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		rombowy	trójskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_12_12_1$	$P\ \bar{1}$	$P\ \bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	7.554(2)	9.819(2)	5.718(3)
	b [Å]	12.738(3)	13.205(3	14.778(7)
	c [Å]	19.556(4)	14.138(3)	37.017(8)
	α [º]	90	68.010(1)	87.22(3)
	β [º]	90	70.950(1)	89.50(3)
	γ [º]	90	80.320(1)	85.43(4)
V [Å^3]		1881.7(8)	1604.5(6)	3114.0(2)
Z/Z'		4 / 1	2 / 1	4 / 2
d [g·cm^{-3}]		1.325	1.264	1.302
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.738	0.672	0.693
F(000)		792	644	1288
wymiar kryształu [mm^3]		0.30 × 0.25 × 0.23	0.26 × 0.06 × 0.04	0.28 × 0.03 × 0.03
zakres kąta θ [º]		4.14 - 74.00	3.61 - 68.33	3.59 - 76.41
zakres wskaźników *hkl*		$-8 \le h \le 9$, $-15 \le k \le 8$, $-24 \le l \le 16$	$-11 \le h \le 11$, $-15 \le k \le 15$, $-16 \le l \le 17$	$-6 \le h \le 7$, $-14 \le k \le 18$, $-34 \le l \le 46$
liczba refleksów	zmierzonych	4869	23511	22509
	niezależnych	3111 [*R*(int) = 0.0192]	5808 [*R*(int) = 0.0212]	12562 [*R*(int) = 0.0586]
kompletność do θ = 70° [%]		99.0	98.6	99.8
liczba danych / parametrów		3111 / 257	5808 / 426	12562 / 837
goodness-of-fit dla F^2		1.211	1.045	1.092
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0306, *wR*2 = 0.0663	*R*1 = 0.0406, *wR*2 = 0.1132	*R*1 = 0.0992, *wR*2 = 0.2649
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0395, *wR*2 = 0.0928	*R*1 = 0.0484, *wR*2 = 0.1171	*R*1 = 0.1252, *wR*2 = 0.2853
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.22 / -0.22	0.22 / -0.18	0.63 / -0.46

Tabela 15b. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·związek monokarboksylowy** (cz. 2)

kod związku		BZF2h4cynamj	BZF2fenpir	BZF2pyrcarbac
wzór sumaryczny		$4C_{15}H_{13}NO·2C_9H_8O_3$	$C_{15}H_{13}NO·C_9H_8O_3$	$C_{15}H_{13}NO·C_5H_5NO_2$
masa molowa [g/mol]		1221.36	386.41	334.36
temperatura [K]		293(2)	293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	jednoskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_1$	$P\ 2_1/n$	$P\ \bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	5.801(1)	13.285(4)	6.623(6)
	b [Å]	36.688(3)	5.791(1)	10.867(1)
	c [Å]	15.225(2)	25.376(5)	12.043(1)
	α [º]	90	90	73.54(7)
	β [º]	93.820(1)	97.68(3)	82.66(7)
	γ [º]	90	90	85.33(8)
V [Å^3]		3233.5(6)	1934.8(8)	823.5(1)
Z/Z'		4 / 2	4 / 1	2 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.255	1.327	1.348
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.667	0.736	0.745
F(000)		1288	812	352
wymiar kryształu [mm^3]		0.26 × 0.17 × 0.03	0.25 × 0.03 × 0.02	0.21 × 0.08 × 0.04
zakres kąta θ [º]		3.61 - 68.37	3.58 - 68.49	3.85 - 73.91
zakres wskaźników *hkl*		$-6 \le h \le 6$, $-44 \le k \le 44$, $-18 \le l \le 18$	$-15 \le h \le 15$, $-6 \le k \le 6$, $-30 \le l \le 30$	$-7 \le h \le 8$, $-9 \le k \le 13$, $-14 \le l \le 13$
liczba refleksów	zmierzonych	55008	29522	5138
	niezależnych	11148 [*R*(int) = 0.0275]	3536 [*R*(int) = 0.0278]	3180 [*R*(int) = 0.0349]
kompletność do θ = 70° [%]		99.8	99.6	98.5
liczba danych / więzów / parametrów		11148 / 5 / 838	3536 / 263	3180 / 0 232
goodness-of-fit dla F^2		1.058	1.036	1.101
końcowe wskaźniki R [I>2σ(I)]		$R1$ = 0.0532, $wR2$ = 0.1673	$R1$ = 0.0402, $wR2$ = 0.1146	$R1$ = 0.0763, $wR2$ = 0.2089
R (wszystkie refleksy)		$R1$ = 0.0615, $wR2$ = 0.1778	$R1$ = 0.0418, $wR2$ = 0.1160	$R1$ = 0.0961, $wR2$ = 0.2361
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.37 / -0.27	0.21 / -0.17	1.10 / -0.48

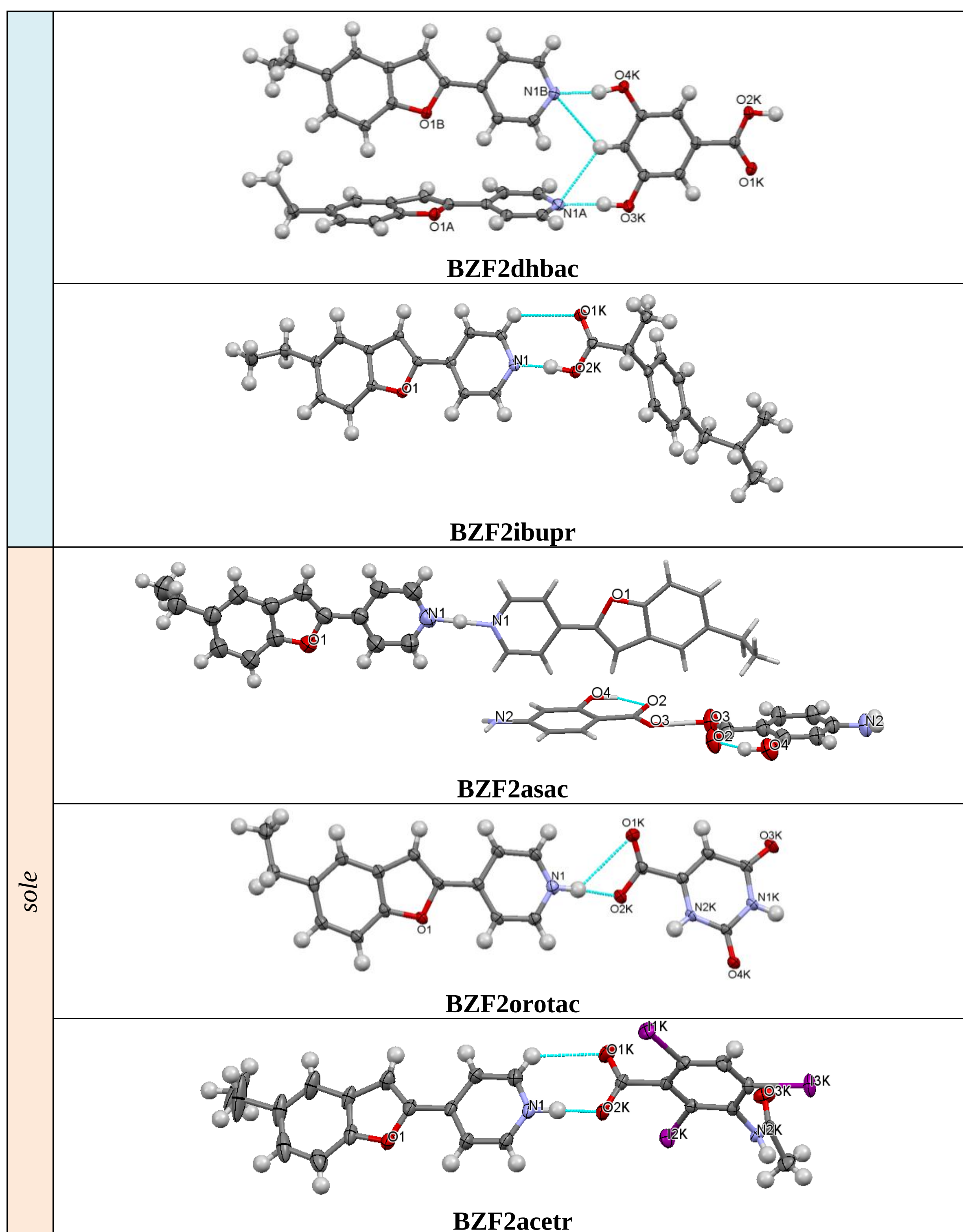
Tabela 15c. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·związek monokarboksylowy** (cz. 3)

kod związku		**BZF2dhbac**	**BZF2asac** (sól)	**BZF2ibupr**
wzór sumaryczny		$2C_{15}H_{13}NO{\cdot}C_7H_6O_4$	$C_{15}H_{13.5}NO{\cdot}C_7H_{6.5}NO_3$	$C_{15}H_{13}NO{\cdot}C_{13}H_{18}O_2$
masa molowa [g/mol]		600.65	376.40	429.54
temperatura [K]		120(2)	293(2)	120(2)
układ krystalograficzny		trójskośny	jednoskośny	trójskośny
grupa przestrzenna		$P\ \bar{1}$	$P\ 2_1/c$	$P\ \bar{1}$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	8.808(4)	10.170(6)	5.595(4)
	b [Å]	13.146(7)	21.090(9)	10.081(3)
	c [Å]	13.838(7)	8.745(4)	21.145(3)
	α [º]	75.76(5)	90	97.86(2)
	β [º]	71.68(5)	92.22(4)	95.64(2)
	γ [º]	80.86(4)	90	99.19(2)
V [Å^3]		1468.6(1)	1874.4(2)	1157.4(9)
Z/Z'		2 / 1	4 / 1	2 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.358	1.334	1.232
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.751	0.758	0.626
F(000)		632	792	460
wymiar kryształu [mm^3]		0.26 × 0.10 × 0.05	0.22 × 0.11 × 0.06	0.26 × 0.17 × 0.03
zakres kąta θ [º]		3.44 - 74.09	4.19 - 76.09	4.25 - 74.01
zakres wskaźników *hkl*		$-10 \le h \le 10$, $-15 \le k \le 16$, $-17 \le l \le 17$	$-12 \le h \le 9$, $-15 \le k \le 26$, $-10 \le l \le 10$	$-6 \le h \le 6$, $-10 \le k \le 12$, $-26 \le l \le 25$
liczba refleksów	zmierzonych	10090	7091	7705
	niezależnych	5757 [*R*(int) = 0.0230]	3799 [*R*(int) = 0.0188]	4506 [*R*(int) = 0.0307]
kompletność do θ = 70° [%]		99.1	99.7	98.9
liczba danych / parametrów		5757 / 411	3799 / 268	4506 / 303
goodness-of-fit dla F^2		1.099	1.059	1.077
końcowe wskaźniki *R* [*I*>2σ(*I*)]		*R*1 = 0.0386, *wR*2 = 0.0894	*R*1 = 0.0391, *wR*2 = 0.1020	*R*1 = 0.0486, *wR*2 = 0.1229
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0518, *wR*2 = 0.1112	*R*1 = 0.0557, *wR*2 = 0.1226	*R*1 = 0.0651, *wR*2 = 0.1378
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.24 / -0.26	0.17 / -0.19	0.66 / -0.26

Tabela 15d. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów **BZF2·związek monokarboksylowy** (cz. 4)

kod związku		**BZF2orotac** (sól)	**BZF2acetr** (sól)
wzór sumaryczny		$C_{15}H_{13}NO{\cdot}C_5H_4N_2O_4$	$C_{15}H_{14}NO{\cdot}C_9H_5I_3NO_3$
masa molowa [g/mol]		379.37	780.11
temperatura [K]		120(2)	293(2)
układ krystalograficzny		trójskośny	jednoskośny
grupa przestrzenna		$P\,\bar{1}$	$P\,2_1/c$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	8.908(5)	10.701(1)
	b [Å]	10.070(5)	16.442(1)
	c [Å]	10.417(5)	14.973(1)
	α [º]	87.13(7)	90
	β [º]	78.65(5)	108.93(3)
	γ [º]	67.20(1)	90
V [Å^3]		844.2(2)	2492.0(6)
Z/Z'		2 / 1	4 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.492	2.079
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.912	29.829
F(000)		396	1472
wymiar kryształu [mm^3]		0.18 × 0.10 × 0.03	0.30 × 0.04 × 0.04
zakres kąta θ [º]		4.33 - 74.00	4.12 - 68.45
zakres wskaźników *hkl*		$-10 \le h \le 11$, $-12 \le k \le 10$, $-12 \le l \le 12$	$-12 \le h \le 12$, $-19 \le k \le 19$, $-18 \le l \le 18$
liczba refleksów	zmierzonych	5579	75182
	niezależnych	3285 [*R*(int) = 0.0360]	4576 [*R*(int) = 0.0658]
kompletność do θ = 70° [%]		98.9	99.6
liczba danych / parametrów		3285 / 267	4576 / 308
goodness-of-fit dla F^2		1.136	1.060
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		*R*1 = 0.0479, *wR*2 = 0.1250	*R*1 = 0.0295, *wR*2 = 0.0747
R (wszystkie refleksy)		*R*1 = 0.0642, *wR*2 = 0.1477	*R*1 = 0.0300, *wR*2 = 0.0751
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.34 / -0.38	0.86 / -1.75

ko-kryształy	**BZF2meobac**
	BZF2h3cynam
	BZF2h4cynamt - *forma polimorficzna trójskośna*
	BZF2h4cynamj - *forma polimorficzna jednoskośna*
	BZF2fenpir
	BZF2pyrcarbac

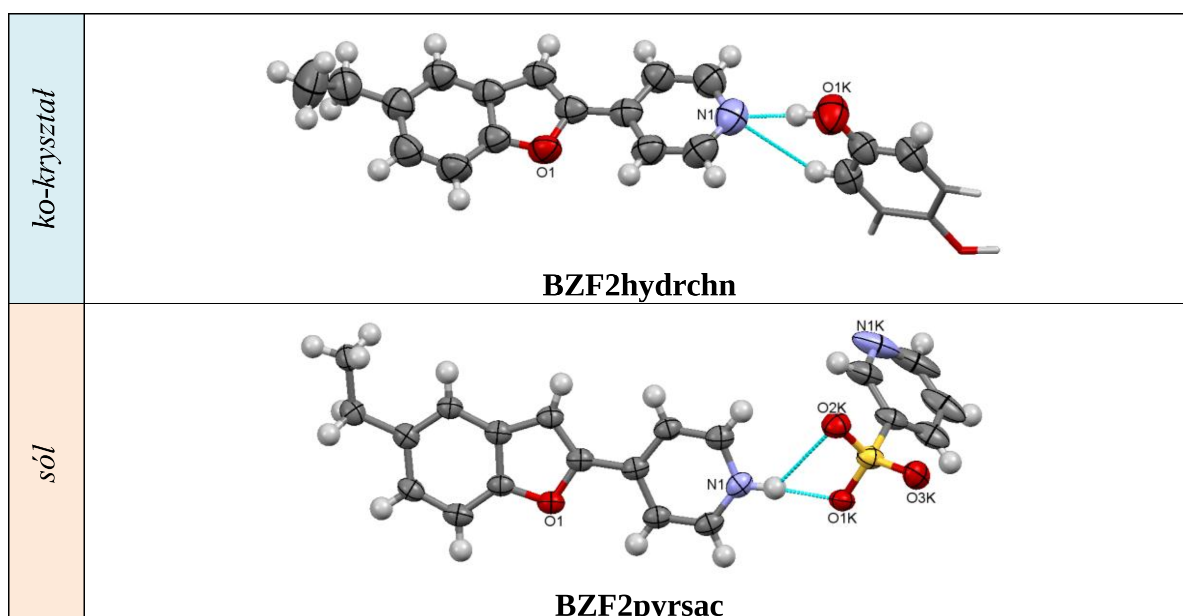


Rys. 28. Część symetrycznie niezależna dwuskładnikowych kryształów **BZF2·związek monokarboksylowy**

Fragmenty części symetrycznie zależnej soli **BZF2asac** zostały zilustrowane tylko za pomocą prętów.

Tabela 16. Dane krystalograficzne oraz parametry eksperymentalne rentgenowskiej analizy strukturalnej dla kompleksów molekularnych **BZF2hydrchn** i **BZF2pyrsac**

kod związku		**BZF2hydrchn**	**BZF2pyrsac** (sól)
wzór sumaryczny		$C_{15}H_{13}NO\cdot0.5C_6H_6O_2$	$C_{15}H_{14}NO\cdot C_5H_4NO_3S$
masa molowa [g/mol]		278.33	382.42
temperatura [K]		293(2)	293(2)
układ krystalograficzny		jednoskośny	jednoskośny
grupa przestrzenna		$P\ 2_1/c$	$P\ 2_1/n$
parametry komórki elementarnej	*a* [Å]	12.503(1)	8.755(8)
	b [Å]	15.008(2)	18.242(7)
	c [Å]	7.822(1)	11.808(8)
	α [º]	90	90
	β [º]	92.63(1)	108.94(8)
	γ [º]	90	90
V [Å^3]		1466.2(3)	1784(2)
Z/Z'		4 / 1	4 / 1
d [g·cm^{-3}]		1.261	1.424
współczynnik absorpcji [mm^{-1}]		0.657	1.871
F(000)		588	800
wymiar kryształu [mm^3]		0.23 × 0.14 × 0.10	0.22 × 0.04 × 0.04
zakres kąta θ [º]		3.54 - 68.31	4.64 - 73.65
zakres wskaźników *hkl*		$-15 \le h \le 15$, $-18 \le k \le 18$, $-9 \le l \le 9$	$-10 \le h \le 10$, $-22 \le k \le 13$, $-14 \le l \le 14$
liczba refleksów	zmierzonych	38200	6620
	niezależnych	2690 [*R*(int) = 0.0330]	3470 [*R*(int) = 0.0261]
kompletność do θ = 70° [%]		99.9	98.8
liczba danych / parametrów		2690 / 195	3470 / 253
goodness-of-fit dla F^2		1.086	1.079
końcowe wskaźniki *R* [I>2σ(I)]		$R1$ = 0.0405, $wR2$ = 0.1110	$R1$ = 0.0538, $wR2$ = 0.1345
R (wszystkie refleksy)		$R1$ = 0.0425, $wR2$ = 0.1126	$R1$ = 0.0738, $wR2$ = 0.1541
Δρ max/min [eÅ^{-3}]		0.15 / -0.13	0.52 / -0.67



Rys. 29. Część symetrycznie niezależna dwuskładnikowych kompleksów molekularnych **BZF2hydrchn** i **BZF2pyrsac**

Dla cząsteczki hydrochinonu, która posiada symetrię własną ($\bar{1}$), fragment części symetrycznie zależnej został zilustrowany tylko za pomocą prętów.

11.3. Analiza budowy cząsteczek BZF1 i BZF2

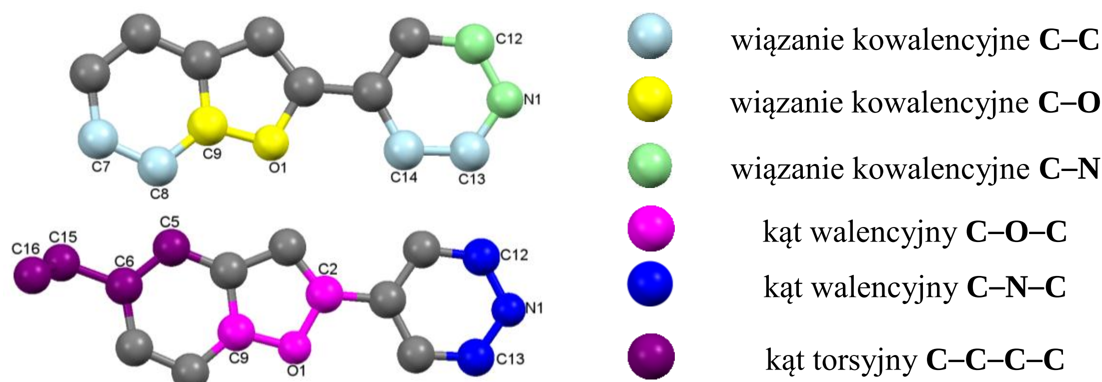
Średnie długości wiązań kowalencyjnych, zacytowane z *International Tables for Crystallography*, zawarte są w Tabeli 17 i będą stanowiły odniesienie do analizy długości wiązań w badanych krystalicznych kompleksach molekularnych [Wilson, 1992].

Tabela 17. Średnie długości wybranych wiązań kowalencyjnych [Wilson, 1992]

$C_{ar}{\cong}C_{ar}$	1.384 Å
C_{ar}–$C_{ar\ \text{między pierścieniami}}$	1.490 Å
C_{ar}–C_{sp3}	1.513 Å
C_{ar}–N(2)	1.337 Å
C_{ar}–N(3)	1.335 Å
C_{sp2}–O(2)	1.308 Å
C_{sp2}=O(1)	1.226 Å

Do opisu geometrii cząsteczek **BZF1** i **BZF2** wybrałam następujące parametry: długości wiązań kowalencyjnych C_{benz}-C_{benz}, C-O_{benz} i C_{pyr}-N_{pyr} w szkielecie cząsteczki związku oraz kąty walencyjne C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} i C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} (Rys. 30). Te ostatnie są pomocne w rozróżnianiu kationu pirydyniowego od neutralnego pierścienia pirydyny.

Dla ustalenia położenia grupy metylowej podstawnika etylowego względem płaskiego szkieletu benzofuranu w cząsteczkach związku **BZF2** zastosowałam kąty torsyjne C5-C6-C15-C16.



Rys. 30. Parametry geometryczne charakteryzujące geometrię cząsteczek związków **BZF1** i **BZF2**

W Tabeli 18 zebrane są wartości długości wiązań i kątów walencyjnych cząsteczek pochodnych benzofuranu jakie są obserwowane w kryształach czystych związków **BZF1** i **BZF2**. Część symetrycznie niezależna kryształu **BZF1** zawiera cztery cząsteczki związku, a kryształu **BZF2** – dwie cząsteczki. W pierścieniu fenylowym obu związków zaobserwowałam długości wiązań C-C sugerujące odstępstwa od aromatyczności. Wiązania C5A-C6A, C5C-C6C w krysztale związku **BZF1** oraz C7B-C8B w krysztale **BZF2** są skrócone (Rys. 19). Podobnie, wiązania C2A=C3A i C2C=C3C w krysztale związku **BZF1** oraz C2B=C3B nie zachowują długości charakterystycznych dla wiązań podwójnych (Tabela 17; Rys. 19). Jednak biorąc pod uwagę jakość monokryształów i wynikającą z tego jakość pomiarów, różnice w długościach wiązań nie są w znaczący sposób różne od spodziewanych.

Tabela 18. Przedziały długości wiązań i kątów walencyjnych cząsteczek **BZF1** i **BZF2** w kryształach jednoskładnikowych

związek	**C_{benz}-C_{benz} [Å]**	**C2=C3 [Å]**	**C_{benz}-O_{benz} [Å]**	**C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} [°]**
BZF1	1.308(9)-1.431(9)	1.265(10)-1.333(10)	1.327(8)-1.397(7)	105.8(6)-107.8(5)
BZF2	1.309(6)-1.472(6)	1.279(7), 1.348(7)	1.368(6)-1.393(6)	106.0(4)-106.4(4)
związek	**C_{pyr}-C_{pyr} [Å]**	**-**	**C_{pyr}-N_{pyr} [Å]**	**C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} [°]**
BZF1	1.346(8)-1.430(9)	-	1.307(9)-1.361(9)	114.9(6)-116.3(5)
BZF2	1.355(6)-1.396(6)	-	1.337(6)-1.357(6)	115.4(4), 116.4(4)

11.3.1. Geometria cząsteczek BZF1 oraz BZF2 w ko-kryształach

Analiza długości wiązań kowalencyjnych C_{benz}-C_{benz}, C-O_{benz}, C_{pyr}-N_{pyr} oraz kątów walencyjnych C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} i C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} wykazała, że geometrię układu benzofuranu oraz pierścienia pirydyny można uznać za stałą w obu seriach krystalicznych kompleksów molekularnych otrzymanych w wyniku współkrystalizacji związków **BZF1** i **BZF2** z wybranymi ko-formerami (Tabele 19-22). Biorąc pod uwagę fakt, że w niektórych ko-kryształach liczba cząsteczek symetrycznie niezależnych jest większa niż 1 (Z’>1) oraz

występowanie odmian polimorficznych, analizowałam geometrię 14 cząsteczek **BZF1** oraz 25 cząsteczek **BZF2**.

Tabela 19. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących geometrię cząsteczek związku **BZF1** w ko-kryształach (cz. 1)

ko-kryształ	C_{benz}-C_{benz} [Å]	C2=C3 [Å]	C_{benz}-O_{benz} [Å]	C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} [°]
BZF1malonac	1.382(4)-1.406(4)	1.354(4)	1.369(3), 1.390(3)	106.1(2)
BZF1sucac	1.375(4)-1.399(3)	1.339(3), 1.341(3)	1.372(3)-1.391(3)	105.6(2)-105.7(2)
BZF1fumac	1.382(3)-1.399(4)	1.351(3)	1.378(3), 1.389(2)	105.4(2)
BZF1isophthac	1.366(4)-1.393(3)	1.312(3), 1.375(3)	1.344(3)-1.380(2)	106.7(2)-108.8(2)
BZF1heksadienj	1.377(3)-1.389(3)	1.328(3)	1.347(3), 1.397(3)	107.2(3)
BZF1heksadient	1.361(3)-1.405(2)	1.334(2), 1.344(2)	1.372(2)-1.385(2)	106.0(2)-105.8(2)
BZF1asac	1.347(2)-1.426(2)	1.379(2)	1.375(2), 1.381(2)	105.9(9)
BZF1ibupr	1.383(4)-1.404(3)	1.353(3)	1.372(3), 1.393(3)	106.4(2)
BZF1naprox	1.369(6)-1.395(5)	1.336(5)	1.387(5), 1.388(5)	105.6(3)
BZF1hydrchn	1.378(2)-1.400(2)	1.349(2)	1.373(2), 1.383(2)	105.9(9)
BZF1barbac	1.372(4)-1.393(4)	1.342(4)	1.380(3), 1.387(3)	106.0(2)

Tabela 20. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących geometrię cząsteczek związku **BZF1** w ko-kryształach (cz. 2)

ko-kryształ	C_{pyr}-C_{pyr} [Å]	C_{pyr}-N_{pyr} [Å]	C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} [°]
BZF1malonac	1.376(4)-1.398(4)	1.336(4), 1.342(4)	117.8(2)
BZF1sucac	1.377(3)-1.396(3)	1.329(3)-1.331(3)	116.7(2), 116.9(2)
BZF1fumac	1.383(3)-1.396(3)	1.335(3), 1.337(3)	117.6(2)
BZF1isophthac	1.365(3)-1.391(3)	1.326(3)-1.334(3)	117.2(2), 117.5(2)
BZF1heksadienj	1.373(4)-1.396(3)	1.341(4), 1.372(4)	117.0(2)
BZF1heksadient	1.363(2)-1.402(2)	1.328(2)-1.329(2)	116.3(2), 116.7(1)
BZF1asac	1.371(2)-1.394(2)	1.332(2), 1.338(2)	117.4(1)
BZF1ibupr	1.384(3)-1.407(3)	1.344(3), 1.345(3)	117.5(2)
BZF1naprox	1.378(6)-1.392(6)	1.328(6), 1.331(6)	116.9(4)
BZF1hydrchn	1.373(2)-1.393(2)	1.332(2), 1.335(2)	116.5(1)
BZF1barbac	1.372(4)-1.394(4)	1.331(4), 1.337(4)	116.8(3)

Tabela 21. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących geometrię cząsteczek związku **BZF2** w ko-kryształach (cz. 1)

ko-kryształ	C_{benz}-C_{benz} [Å]	C2=C3 [Å]	C_{benz}-O_{benz} [Å]	C-O-C [°]
BZF2sucac	1.375(4)-1.402(4)	1.357(4)	1.368(3), 1.388(3)	106.0(2)
BZF2fumac	1.372(3)-1.407(3)	1.347(3)	1.367(2), 1.381(2)	106.0(2)
BZF2mesac	1.337(7)-1.408(5)	1.311(4), 1.352(4)	1.364(4)-1.391(4)	106.0(2)-107.0(2)
BZF2glutac	1.376(3)-1.408(3)	1.351(3)-1.357(3)	1.374(2)-1.389(2)	105.3(1)-105.7(1)
BZF2meobac	1.381(3)-1.403(3)	1.355(3)	1.377(3), 1.388(3)	105.6(2)
BZF2h3cynam	1.371(2)-1.401(2)	1.342(2)-1.380(5)	1.372(2)-1.381(2)	105.3(2)-105.5(2)
BZF2h4cynamt	1.382(7)-1.422(6)	1.355(6)-1.364(6)	1.366(5)-1.393(5)	105.0(3)-106.1(3)
BZF2h4cynamj	1.333(8)-1.441(7)	1.315(6)-1.394(6)	1.353(5)-1.414(4)	105.1(3)-107.0(3)
BZF2fenpir	1.378(4)-1.401(4)	1.348(4)	1.373(3), 1.383(3)	105.4(3)
BZF2pyrcarbac	1.352(6)-1.414(6)	1.337(5)	1.367(4), 1.389(4)	106.3(2)
BZF2dhbac	1.377(3)-1.411(3)	1.354(3), 1.361(3)	1.378(2), 1.383(2)	105.6(1)
BZF2ibupr	1.384(3)-1.409(3)	1.352(3)	1.375(2), 1.392(2)	105.7(1)
BZF2hydrchn	1.367(2)-1.404(2)	1.347(2)	1.373(2), 1.382(2)	105.9(1)

Tabela 22. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących geometrię cząsteczek związku **BZF2** w ko-kryształach (cz. 2)

ko-kryształ	C_{pyr}-C_{pyr} [Å]	C_{pyr}-N_{pyr} [Å]	C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} [°]
BZF2sucac	1.374(5)-1.395(4)	1.331(5), 1.336(5)	116.3(3)
BZF2fumac	1.371(3)-1.389(3)	1.327(3), 1.330(3)	117.1(2)
BZF2mesac	1.362(5)-1.406(4)	1.326(4)-1.338(4)	116.9(3)-117.1(3)
BZF2glutac	1.378(3)-1.396(3)	1.335(2)-1.341(2)	117.1(2)-117.5(2)
BZF2meobac	1.384(3)-1.395(3)	1.339(3), 1.340(3)	117.1(2)
BZF2h3cynam	1.371(2)-1.388(2)	1.325(2), 1.329(2)	116.6(1)
BZF2h4cynamt	1.366(7)-1.415(6)	1.340(6)-1.355(6)	116.3(4)-117.4(4)
BZF2h4cynamj	1.353(6)-1.417(5)	1.290(6)-1.370(5)	115.9(4)-117.4(4)
BZF2fenpir	1.329(4)-1.393(4)	1.329(4)-1.333(4)	118.0(1)
BZF2pyrcarbac	1.381(4)-1.394(5)	1.336(4), 1.343(4)	118.4(3)
BZF2dhbac	1.382(3)-1.396(2)	1.337(3)-1.343(3)	116.7(2)-117.1(2)
BZF2ibupr	1.378(3)-1.406(3)	1.340(2), 1.340(3)	117.3(2)
BZF2hydrchn	1.364(2)-1.392(2)	1.334(2), 1.336(2)	115.9(1)

Fragment metylowy podstawnika etylowego cząsteczek związku **BZF2** zawartego w ko-kryształach, wykazuje zmienne położenie. Wartości kątów torsyjnych opisujących jego orientację względem sztywnego układu benzofuranu zostały przedstawione w Tabeli 23. Różnice w położeniu grupy metylowej widoczne są również w obrębie tej samej struktury krystalicznej, gdy Z'>1 (**BZF2glutac**, **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**). Konformacja związku **BZF2** jest bardzo zmienna i zależna od otoczenia w sieci krystalicznej. Obserwowane są konformery ***sp***, +/-*sc* oraz +/-*ac*, ***ap***.

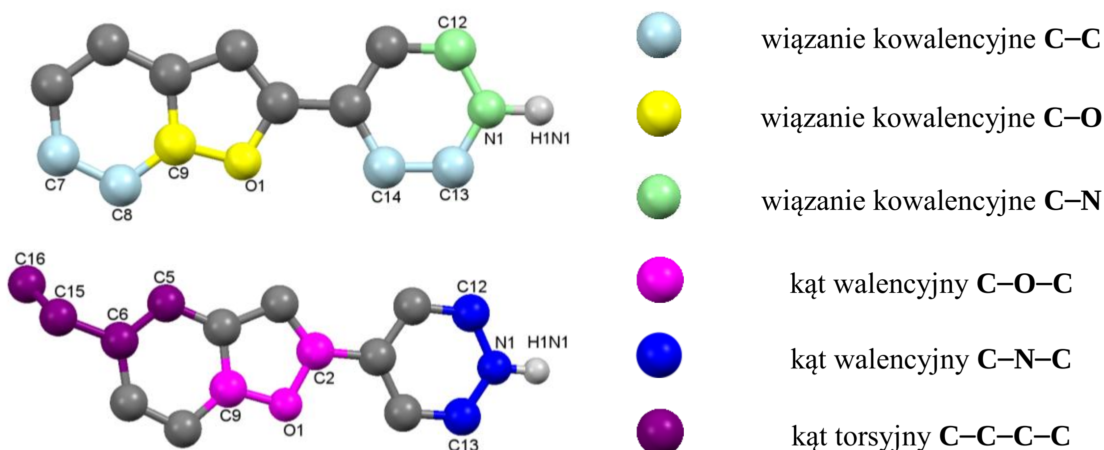
Tabela 23. Wartości kątów torsyjnych C5-C6-C15-C16 opisujących położenie fragmentu metylowego podstawnika etylowego w cząsteczkach związku **BZF2** w ko-kryształach (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związku **BZF2**)

ko-kryształ	kąt torsyjny [°]	ko-kryształ	kąt torsyjny [°]
BZF2	(A) -121.5(6) (B) **-161.6**(6)	**BZF2h4cynamt**	(A) 54.6(6) (B) **-6.6**(7) (C) -120.1(5) (D) **167.5**(5)
BZF2sucac	-81.6(5)	**BZF2h4cynamj**	(A) **-170.3**(1) (B) -127.8(6) (C) 124.5(7) (D) **-7.8**(1)
BZF2fumac	-21.8(5)	**BZF2fenpir**	69.5(2)
BZF2mesac	(A) 117.9(4) (B) 101.8(1)	**BZF2pyrcarbac**	**161.2**(3)
BZF2glutac	(A) -97.7(2) (B) -84.7(2) (C) -100.4(2) (D) -93.0(2)	**BZF2dhbac**	(A) 98.2(2) (B) **1.2**(2)
BZF2meobac	119.4(3)	**BZF2ibupr**	-118.1(2)
BZF2h3cynam	(A) -109.7(2) (B) **166.7**(2)	**BZF2hydrchn**	-127.3(2)

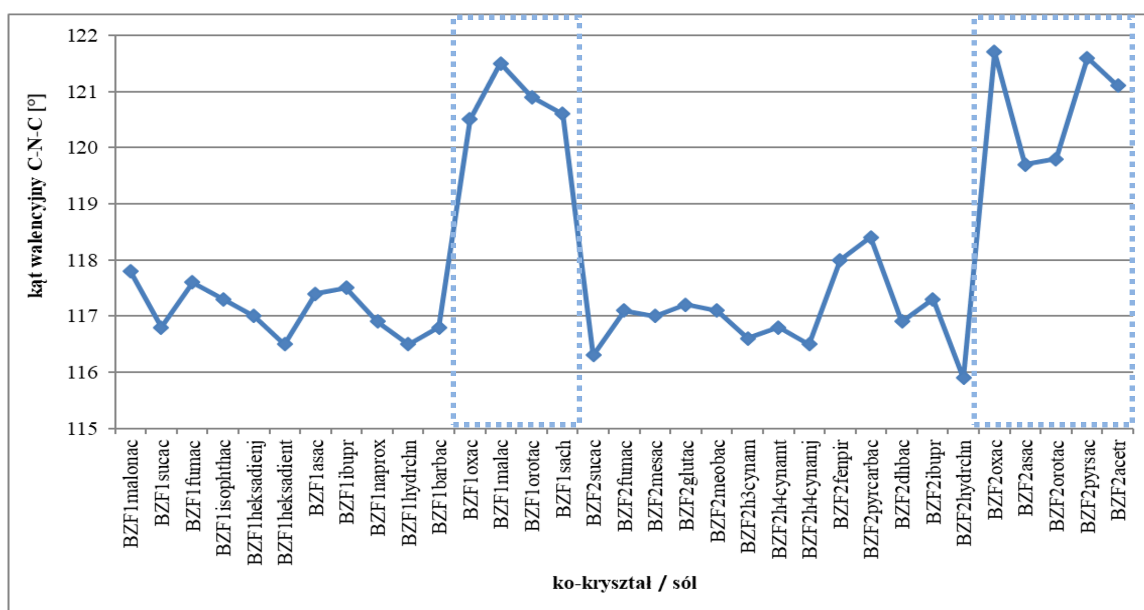
11.3.2. Geometria kationów $[HBZF1]^+$ i $[HBZF2]^+$ w krystalicznych solach

Do opisu geometrii kationów zastosowane zostały te same parametry geometryczne, co w przypadku obojętnych cząsteczek (Rys. 30, 31).

Analiza długości wybranych wiązań kowalencyjnych C_{benz}-C_{benz}, C-O_{benz}, C_{pyr}-N_{pyr}, a także kątów walencyjnych C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} i C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} wykazała, że geometrię kationów **$[HBZF1]^+$** oraz **$[HBZF2]^+$** można uznać za stałą (Tabele 24-27). Jednocześnie zauważyłam, że w przypadku utworzenia kationu pirydyniowego, kąt walencyjny C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} nieznacznie wzrasta (Δ_{max} = 3°) w porównaniu z jego wartościami obserwowanymi w strukturze właściwych ko-kryształów (Rys. 32).



Rys. 31. Parametry geometryczne wybrane do opisu struktury kationów **[HBZF1]⁺** oraz **[HBZF2]⁺**



Rys. 32. Porównanie wartości kątów walencyjnych C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} w ko-kryształach i solach. Niebieską ramką zaznaczone są wartości kątów walencyjnych obserwowanych w strukturze krystalicznych soli. W przypadku, gdy część symetrycznie niezależna zawiera więcej niż jedną cząsteczkę **BZF**, podane są wartości uśrednione.

Tabela 24. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących kationy **[HBZF1]⁺** w krystalicznych solach (cz. 1)

sól	C_{benz}-C_{benz} [Å]	C2=C3 [Å]	C_{benz}-O_{benz} [Å]	C-O-C [°]
BZF1oxac	1.357(5)-1.405(5)	1.317(5)	1.331(5), 1.387(5)	107.8(4)
BZF1malac	1.362(5)-1.403(5)	1.334(5)	1.360(4), 1.396(4)	107.2(3)
BZF1orotac	1.376(6)-1.405(6)	1.356(6)	1.379(5), 1.380(5)	106.4(3)
BZF1sach	1.376(6)-1.403(6)	1.302(5)	1.366(4), 1.392(4)	107.0(3)

Tabela 25. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących kationy **[HBZF1]⁺** w krystalicznych solach (cz. 2)

sól	**C_{pyr}-C_{pyr} [Å]**	**C_{pyr}-N_{pyr} [Å]**	**C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} [°]**
BZF1oxac	1.331(5)-1.390(5)	1.331(5), 1.344(5)	120.5(4)
BZF1malac	1.366(5)-1.406(5)	1.341(4), 1.344(4)	121.5(3)
BZF1orotac	1.391(6)-1.404(6)	1.341(6), 1.348(6)	120.9(3)
BZF1sach	1.339(6)-1.397(6)	1.338(4), 1.345(4)	120.6(3)

Tabela 26. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących kationy **[HBZF2]⁺** w krystalicznych solach (cz. 1)

sól	**C_{benz}-C_{benz} [Å]**	**C2=C3 [Å]**	**C_{benz}-O_{benz} [Å]**	C-O-C **[°]**
BZF2oxac	1.383(3)-1.410(3)	1.353(3)	1.387(2), 1.380(3)	105.2(2)
BZF2asac	1.378(5)-1.402(5)	1.350(5)	1.373(4), 1.381(4)	105.6(3)
BZF2orotac	1.385(4)-1.410(3)	1.348(4)	1.375(3), 1.386(3)	105.1(2)
BZF2pyrsac	1.377(5)-1.412(4)	1.355(4)	1.374(4), 1.380(4)	105.4(2)
BZF2acetr	1.340(6)-1.434(6)	1.388(7)	1.371(5), 1.383(5)	105.2(3)

Tabela 27. Wartości wybranych parametrów geometrycznych opisujących kationy **[HBZF2]⁺** w krystalicznych solach (cz. 2)

sól	**C_{pyr}-C_{pyr} [Å]**	**C_{pyr}-N_{pyr} [Å]**	**C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} [°]**
BZF2oxac	1.375(3)-1.404(3)	1.341(3), 1.343(3)	121.7(2)
BZF2asac	1.327(4)-1.393(4)	1.327(4)-1.332(4)	119.7(3)
BZF2orotac	1.375(3)-1.410(3)	1.339(3), 1.345(3)	119.8(2)
BZF2pyrsac	1.364(5)-1.399(4)	1.340(4), 1.349(4)	121.6(2)
BZF2acetr	1.376(6)-1.396(6)	1.334(6), 1.337(6)	121.1(3)

Wartości kątów torsyjnych opisujących położenie grupy metylowej względem sztywnego układu benzofuranu w krystalicznych solach zostały przedstawione w Tabeli 28. Te dane wskazują, że podstawnik etylowy przyjmuje jedynie konformacje +/- ***sp*** i *sc*.

Tabela 28. Kąty torsyjne C5-C6-C15-C16 opisujące położenie grupy metylowej podstawnika etylowego w kationach [**HBZF2**]$^+$

sól	kąt torsyjny [°]	sól	kąt torsyjny [°]
BZF2oxac	-65.2(3)	**BZF2pyrsac**	**-12.1**(4)
BZF2asac	-89.0(3)	**BZF2acetr**	63.8(1)
BZF2orotac	**7.8**(3)		

11.3.3. Orientacja pierścieni w cząsteczkach BZF

Po analizie geometrii cząsteczek związków **BZF1** oraz **BZF2** i kationów **[HBZF1]**$^+$ oraz **[HBZF2]**$^+$ określiłam wzajemne położenie pierścienia furanu oraz pirydyny w kryształach związków wyjściowych, ko-kryształach i solach. Wykorzystałam wartości kąta torsyjnego zdefiniowanego przez atomy O1-C2-C10-C14 (Rys. 19). Zmierzone wartości kątów torsyjnych zawarte są w Tabeli 29. Analizie konformacyjnej poddanych było w sumie 18 konformerów związku **BZF1** i 27 – **BZF2** w ko-kryształach oraz odpowiednio 4 i 5 w solach. Praktycznie we wszystkich przypadkach fragmenty aromatyczne wykazują orientację współpłaszczyznową; obserwowany zakres wartości kątów to 4.0 do -6.9°**.**

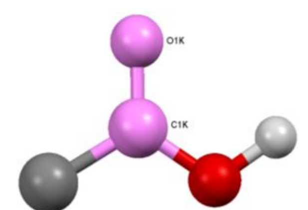
Tabela 29. Wartości kątów torsyjnych O1-C2-C10-C14 (Rys. 19) (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związków **BZF1** oraz **BZF2**)

związek	kąt torsyjny [°]	związek	kąt torsyjny [°]
(a) związki wyjściowe			
BZF1	(A) 1.9(6) (B) -0.1(1) (C) -2.0(2) (D) 0.1(6)	**BZF2**	(A) 4.0(5) (B) -4.5(5)
(b) ko-kryształy BZF1·ko-former			
BZF1malonac	-0.6(2)	**BZF1asac**	-3.2(2)
BZF1sucac	(A) -2.8(2) (B) 1.9(2)	**BZF1ibupr**	1.2(2)
BZF1fumac	0.1(1)	**BZF1naprox**	1.6(4)
BZF1isophthac	(A) 2.9(3) (B) 1.6(3)	**BZF1hydrchn**	-0.4(1)
BZF1heksadienj	-5.2(2)	**BZF1barbac**	2.7(3)
BZF1heksadient	(A) -1.1(1) (B) 1.9(1)	-	-

(c) ko-kryształy BZF2·ko-former			
BZF2sucac	4.1(2)	**BZF2fenpir**	1.3(2)
BZF2fumac	2.2(2)	**BZF2pyrcarbac**	2.8(2)
BZF2mesac	(A) 2.2(2) (B) -0.1(2)	**BZF2dhbac**	(A) 1.8(1) (B) 3.6(1)
BZF2glutac	(A) -6.5(1) (B) -0.1(1) (C) -3.5(1) (D) -1.6(1)	**BZF2ibupr**	-4.2(1)
BZF2meobac	1.2(2)	**BZF2hydrchn**	-6.4(1)
BZF2h3cynam	(A) 0.1(2) (B) -1.4(2)	-	-
BZF2h4cynamt	(A) -1.8(3) (B) -1.9(3) (C) -2.4(3) (D) -0.1(3)	**BZF2h4cynamj**	(A) -0.9(3) (B) -1.8(3) (C) 4.2(3) (D) 3.2(3)
(d) sole $[HBZF1]^{+}$·ko-former^{-}			
BZF1oxac	-6.7(4)	**BZF1orotac**	-1.2(3)
BZF1malac	-6.4(3)	**BZF1sach**	-6.9(3)
(e) sole $[HBZF2]^{+}$·ko-former^{-}			
BZF2oxac	0.3(2)	**BZF2acetr**	1.5(2)
BZF2asac	-2.0(3)	**BZF2pyrsac**	3.8(3)
BZF2orotac	-3.9(2)		

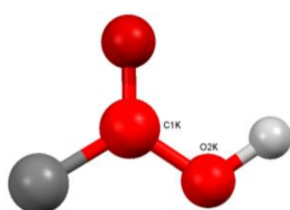
11.4. Geometria grup karboksylowych i karboksylanowych ko-formerów

Analizując geometrię cząsteczek ko-formerów w otrzymanych krystalicznych kompleksach molekularnych, dokonałam porównania długości wiązań C-O i C=O w grupie karboksylowej i karboksylanowej. To pozwoliło stwierdzić, czy jest ona neutralna, czy zdeprotonowana i ma formę anionu karboksylanowego (Rys. 33). Te informacje są podstawą w rozróżnianiu ko-kryształów od soli (Tabele 17 i 30-31).



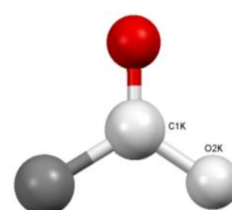
wiązanie kowalencyjne

C=O 



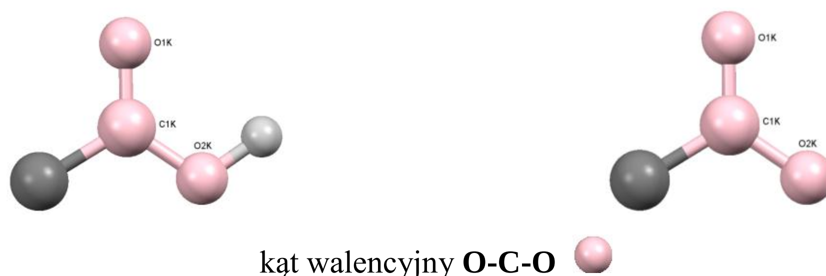
wiązanie kowalencyjne

C-O 



wiązanie zdelokalizowane w kationach

C-O^{-} 



kąt walencyjny **O-C-O**

Rys. 33. Parametry geometryczne charakteryzujące geometrię grup karboksylowych i karboksylanowych w cząsteczkach ko-formerów

Tabela 30. Wartości długości wiązań C-O oraz C=O w grupie –COOH **ko-formera**

ko-kryształ	**C=O [Å]**		**C-O [Å]**	
BZF1**malonac**	C1K-O1K	1.219(3)	C1K-O2K	1.302(3)
BZF1**sucac**	C1K-O1K C3K-O3K	1.202(3) 1.200(3)	C1K-O2K C3K-O4K	1.315(3) 1.319(3)
BZF1**fumac**	C1K-O1K	1.214(3)	C1K-O2K	1.317(3)
BZF1**isophthac**	C7K-O1K C8K-O3K	1.211(3) 1.210(3)	C7K-O2K C8K-O4K	1.307(3) 1.300(3)
BZF1**heksadienj**	C6K-O1K	1.210(3)	C6K-O2K	1.322(3)
BZF1**heksadient**	C1K-O1K C7K-O3K	1.202(2) 1.210(2)	C1K-O2K C7K-O4K	1.316(2) 1.321(2)
BZF1**asac**	C7K-O1K	1.236(1)	C7K-O2K	1.314(1)
BZF1**ibupr**	C8K-O1K	1.212(3)	C8K-O2K	1.323(3)
BZF1**naprox**	C13K-O1K	1.197(6)	C13K-O2K	1.293(6)
BZF2**sucac**	C1K-O1K	1.215(6)	C1K-O2K	1.268(6)
BZF2**fumac**	C1K-O1K	1.193(3)	C1K-O2K	1.301(3)
BZF2**mesac**	C1K-O1K C4K-O3K	1.206(4) 1.227(4)	C1K-O2K C4K-O4K	1.274(4) 1.284(5)
BZF2**glutac**	C1K-O1K C5K-O3K C6K-O5K C10K-O7K	1.210(4) 1.212(4) 1.212(4) 1.210(4)	C1K-O2K C5K-O4K C6K-O6K C10K-O8K	1.317(4) 1.319(4) 1.312(4) 1.317(4)
BZF2**meobac**	C7K-O1K	1.210(3)	C7K-O2K	1.326(3)
BZF2**h3cynam**	C9K-O1K	1.215(2)	C9K-O2K	1.315(2)
BZF2**h4cynamt**	C9K-O1K C18K-O5K	1.234(6) 1.240(6)	C9K-O2K C18K-O4K	1.323(6) 1.315(6)
BZF2**h4cynamj**	C9K-O1K C18K-O5K	1.212(5) 1.208(5)	C9K-O2K C18K-O4K	1.314(5) 1.319(5)
BZF2**fenpir**	C1K-O1K	1.230(2)	C1K-O2K	1.291(2)
BZF2**pyrcarbac**	C6K-O1K	1.240(4)	C6K-O2K	1.304(4)
BZF2**dhbac**	C7K-O1K	1.245(2)	C7K-O2K	1.298(2)
BZF2**ibupr**	C8K-O1K	1.214(2)	C8K-O2K	1.315(2)

Tabela 31. Wartości długości wiązań C-O w grupie karboksylanowej anionu ko-formera

sól	**C=O [Å]**		**C-O$^-$ [Å]**	
BZF1**oxac**	C1K-O1K C2K-O3K	1.253(5) 1.219(5)	C1K-O2K C2K-O4K	1.216(5) -
BZF1**malac**	C1K-O1K C4K-O3K	1.230(3) 1.225(4)	C1K-O2K C4K-O4K	1.296(3) -
BZF1**orotac**	C5K-O1K	1.257(5)	C5K-O2K	1.234(5)
BZF2**oxac**	C1K-O1K C2K-O4K	1.204(2) 1.243(3)	C1K-O3K C2K-O2K	- 1.249(3)
BZF2**asac**	C22-O2	1.256(2)	C22-O3	1.278(2)
BZF2**orotac**	C5K-O1K	1.216(3)	C5K-O2K	1.286(3)
BZF2**acetr**	C7K-O1K	1.224(5)	C7K-O2K	1.278(5)

Porównanie wartości długości wiązań pomiędzy atomami węgla i tlenu w ko-kryształach oraz w solach wykazało, że deprotonacja grupy karboksylowej powoduje spodziewane skrócenie pojedynczych wiązań C-O i wydłużenie C=O. W grupach karboksylanowych długości tych wiązań w żadnym przypadku nie przekraczają 1.3 Å.

Tabela 32. Wartości kątów walencyjnych O-C-O w grupach –COOH ko-formerów

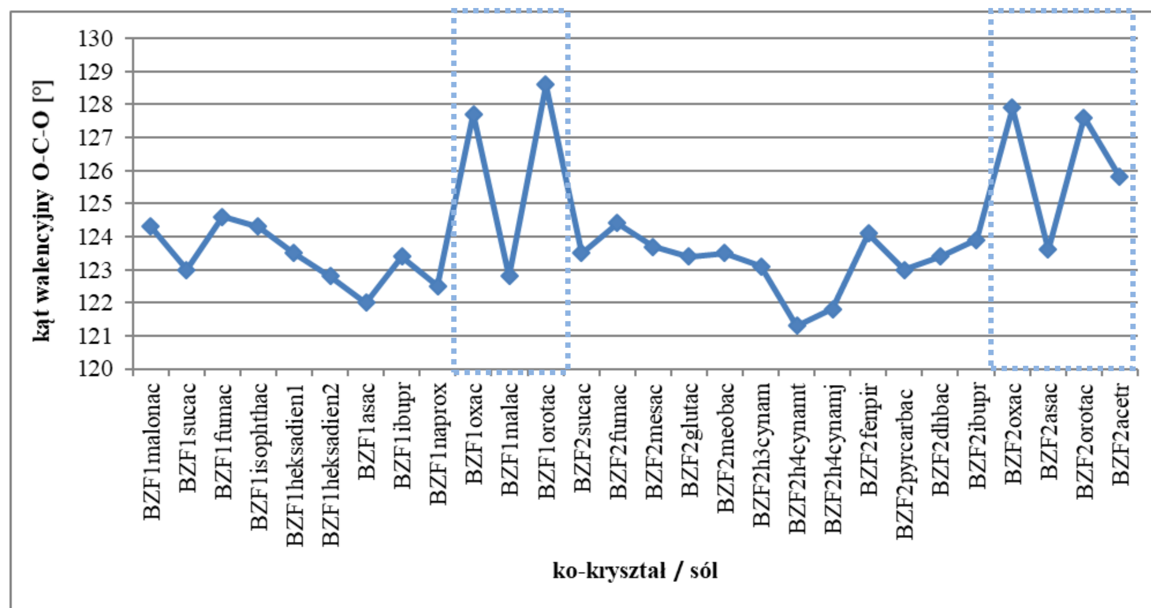
ko-kryształ	**kąt walencyjny [°]**	**ko-kryształ**	**kąt walencyjny [°]**
BZF1malonac	124.3(2)	**BZF2sucac**	123.5(2)
BZF1sucac	123.0(2), 123.4(2)	**BZF2fumac**	124.4(2)
BZF1fumac	124.6(2)	**BZF2mesac**	123.2(3), 124.2(3)
BZF1isophthac	124.1(2), 124.5(2)	**BZF2glutac**	122.9(2), 123.1(2), 123.7(2), 123.9(2)
BZF1heksadienj	123.5(3)	**BZF2meobac**	123.5(2)
BZF1heksadient	122.7(2), 122.9(2)	**BZF2h3cynam**	123.1(1)
BZF1asac	122.0(3)	**BZF2h4cynamt**	120.8(4); 121.9(4)
BZF1ibupr	123.4(2)	**BZF2h4cynamj**	121.7(4), 121.9(4)
BZF1naprox	122.5(3)	**BZF2fenpir**	124.1(1)
		BZF2pyrcarbac	123.0(3)
		BZF2dhbac	123.4(2)
		BZF2ibupr	123.9(2)

Tabela 33. Wartości kątów walencyjnych O-C-O w anionach krystalicznych soli

sól	kąt walencyjny [°]	sól	kąt walencyjny [°]
BZF1oxac	121.2(4), **127.7(4)**	**BZF2oxac**	121.1(2), **127.9(2)**
BZF1malac	120.9(3), **122.8(3)**	**BZF2asac**	123.6(3)
BZF1orotac	128.6(3)	**BZF2orotac**	127.6(2)
		BZF2acetr	125.8(3)

Z danych zawartych w Tabelach 32-33 wynika, że wartości kątów walencyjnych O-C-O są większe w grupach karboksylanowych, w porównaniu z obojętnymi grupami karboksylowymi. W Tabeli 33 pogrubioną czcionką wyróżniono wartości kątów walencyjnych O-C-O w grupach karboksylanowych w przypadkach, kiedy ko-formerem jest kwas dikarboksylowy, a deprotonacji ulega tylko jedna grupa funkcyjna.

Zestawienie tych wartości obserwowanych w solach i ko-kryształach przedstawia poniższy rysunek (Rys. 34). Zaniżona wartość kąta walencyjnego w soli **BZF1malac** jest najprawdopodobniej wynikiem obecności wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego O-H···O. W soli **BZF2asac** może to być spowodowane unikalną strukturą krystaliczną, w której monoaniony ko-formera oddziałują ze sobą.



Rys. 34. Wartości kątów walencyjnych O-C-O w cząsteczkach i anionach ko-formerów obserwowane w ko-kryształach i solach. Niebieską ramką zaznaczone są wartości kątów walencyjnych obserwowanych w strukturze krystalicznych soli. W przypadku, gdy część symetrycznie niezależna zawiera więcej niż jedną grupę funkcyjna, podane są wartości uśrednione.

12. Analiza oddziaływań stabilizujących układ molekularny BZF·ko-former

12.1. Syntony supramolekularne

Sposób ułożenia cząsteczek różnych związków w ko-kryształach zależny jest przede wszystkim od obecności grup funkcyjnych, które mogą wzajemnie oddziaływać. Istotne są także uwarunkowania geometryczne oraz steryczne.

Głównym motywem oddziaływań stabilizującym układ molekularny dwóch składników (**BZF·ko-former**) w sieci krystalicznej badanych ko-kryształów jest cykliczny heterosynton molekularny pirydyna···kwas karboksylowy $R^2_2(7)$ (motyw **I**) (Rys. 35). Składa się on z dwóch wiązań wodorowych, z których jedno jest silne (O-H···N), a drugie słabe (C-H···O) (Tabela 36). Synton ten stabilizuje strukturę krystaliczną ko-kryształów wtedy, gdy ko-formerem jest kwas dikarboksylowy (obserwowany w 7 krystalicznych kompleksach z 8) lub związek monokarboksylowy (11 przypadków na 13 możliwych) (Tabela 34).

Może mu towarzyszyć także pojedyncze wiązanie wodorowe O-H···N_{pyr} (motyw **III**). Dotyczy to niektórych ko-kryształów, w których ko-formerem jest kwas dikarboksylowy (**BZF1sucac**, **BZF2mesac**) (motyw **I** i **III**). Dwa różne, występujące razem, sposoby oddziaływań składników zaobserwowałam również w przypadku ko-kryształu **BZF1heksadient** (Z'=2) (motyw **I** i **III**). Wiązanie wodorowe O-H···N_{pyr} może też samodzielnie stabilizować wzajemne oddziaływanie **BZF···ko-former** (**BZF1isopthac**, **BZF1heksadienj**) (motyw **III**).

Gdy w cząsteczce ko-formera oprócz grupy karboksylowej występuje grupa hydroksylowa, stabilizacja układu **BZF2···ko-former** może odbywać się przez rozwidlone wiązania wodorowe O-H···N i C-H···O opisane grafem $R^2_1(6)$ (**BZF2h3cynam** i dwie formy polimorficzne **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**) (motyw **I** i **II**). Motyw ten, jako istniejący samodzielnie, stabilizuje taki układ w ko-kryształach **BZF2dhbac, BZF2hydrchn** oraz **BZF1hydrchn** (motyw **II**). W tych fazach krystalicznych ko-former posiada dwie grupy hydroksylowe.

Ko-kryształ **BZF1barbac** jest jedynym przypadkiem, w którym występuje heterosynton $R^2_2(7)$ pirydyna···amid (motyw **IV**).

ko-kryształy	
motyw **I** **$R^2_2(7)$** pirydyna···kwas karboksylowy	motyw **II** **$R^2_1(6)$** rozwidlone wiązania wodorowe **O-H/C-H···N**
motyw **III** wiązanie wodorowe **O-H···N_{pyr}**	motyw **IV** **$R^2_2(7)$** pirydyna···amid

Rys. 35. Motywy oddziaływań **BZF···ko-former** w ko-kryształach [Etter i in, 1990b]

Tabela 34. Przypisanie motywów oddziaływań stabilizujących układ **BZF···ko-former** w poszczególnych ko-kryształach

ko-kryształ	motyw oddziaływań			
	I	II	III	IV
BZF1malonac	+			
BZF1sucac	+		+	
BZF1fumac	+			
BZF1isophthac			+	
BZF1heksadienj			+	
BZF1heksadient	+		+	
BZF1asac	+			
BZF1ibupr	+			
BZF1naprox	+			
BZF1hydrchn		+		
BZF1barbac				+
BZF2sucac	+			
BZF2fumac	+			
BZF2mesac	+		+	
BZF2glutac	+			
BZF2meobac	+			
BZF2h3cynam	+	+		
BZF2h4cynamt	+	+		
BZF2h4cynamj	+	+		
BZF2fenpir	+			
BZF2pyrcarbac	+			
BZF2dhbac		+		
BZF2ibupr	+			
BZF2hydrchn		+		

Oddziaływania pomiędzy kationem pirydyniowym a monoanionem ko-formera (**$[HBZF]^+$···ko-former$^-$**) w krystalicznych solach są stabilizowane przez (Rys. 36, Tabela 35): cykliczny motyw **Ia** kation pirydyniowy···anion karboksylanowy (**BZF1malac**); motyw **V** kation pirydyniowy···anion karboksylanowy (**BZF1orotac**, **BZF2acetr**, **BZF2orotac**); motyw **VI** kation pirydyniowy···anion sulfonianowy (**BZF2pyrsac**); motyw **VII** kation pirydyniowy···anion imidowy (**BZF1sach**); motyw **VIII** (**BZF1oxac**) i $[N\text{-}H]^+\cdots O^-$ w motywie **IX** (**BZF2oxac**).

W solach dodatkowo układy stabilizowane są poprzez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe typu O-H···O w części anionowej: **BZF1oxac** (Rys. 24) i **BZF2oxac** (Rys. 27) − motyw S(5); **BZF2asac** (Rys. 28) − S(6) oraz **BZF1malac** (Rys. 24), gdzie powstaje synton S(7).

Dość unikalny sposób oddziaływań zaobserwowałam w strukturze krystalicznej soli **BZF2asac**. W wyniku ulokowania kationów H^+ na środku symetrii powstają oddzielne dimeryczne kationy $[H(BZF2)_2]^+$ i monoaniony bis-(4-aminosalicylanowe) (Rys. 28).

sole	
motyw **Ia** $R^2_2(7)$ kation pirydyniowy···anion karboksylanowy	motyw **V** $R^2_1(5)$ kation pirydyniowy···anion karboksylanowy
motyw **VI** $R^2_1(5)$ kation pirydyniowy···anion sulfonianowy	motyw **VII** $R^2_1(5)$ kation pirydyniowy···anion imidowy
motyw **VIII** $R^2_2(8)$	motyw **IX** $[N\text{-}H]^+\cdots O^-$

Rys. 36. Motywy oddziaływań **[HBZF]$^+$···ko-former$^-$** w solach [Etter i in., 1990b]

Tabela 35. Przypisanie motywów oddziaływań stabilizujących układ **[HBZF]$^+$···ko-former$^-$** obserwowanych w krystalicznych solach

sól	motyw oddziaływań					
	Ia	**V**	**VI**	**VII**	**VIII**	**IX**
BZF1oxac					+	
BZF1malac	+					
BZF1orotac		+				
BZF1sach				+		
BZF2oxac						+
BZF2orotac		+				
BZF2acetr		+				
BZF2pyrsac			+			

Ze względu na różny charakter grup funkcyjnych anionów, oddziaływania kation···anion mają zróżnicowaną topologię, co jest widoczne w Tabeli 35.

Geometria oddziaływań stabilizujących układy **BZF···ko-former** w ko-kryształach zawarta jest w Tabelach 36–39, a w krystalicznych solach (**[HBZF]$^{+}$···ko-former^{-}** – w Tabelach 37 i 39.

Oddziaływania **BZF···ko-former** są także w pewnym stopniu stabilizowane przez słabsze wiązania typu C-H···O i będą dyskutowane w dalszej części pracy. Wiązania niekowalencyjne C-H···O charakteryzują spodziewane większe odległości C···O i H···O oraz kąt C-H···O < 130°.

Tabela 36. Geometria międzycząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących układ **BZF1···ko-former** w ko-kryształach (A, B – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związku **BZF1**)

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF1malonac	O-H···N C-H···O^{i}	0.82 0.93	1.77 2.94	2.582(3) 3.296(3)	174 105
BZF1sucac	O-H···N (A) C-H···O (A) O-H···N (B) C-H···O (B)	0.84 0.95 0.84 0.95	1.81 2.95 1.82 2.76	2.644(3) 3.500(4) 2.656(3) 3.306(3)	173 118 173 117
BZF1fumac	O-H···N C-H···O	1.06 0.95	1.54 2.53	2.602(3) 3.194(4)	176 128
BZF1isophthac	O-H···N (A) O-H···N (B)	1.15 0.98	1.46 1.61	2.574(3) 2.587(3)	163 172
BZF1heksadienj	O-H···N^{ii}	0.84	1.87	2.688(3)	165
BZF1heksadient	O-H···N (A) C-H···O (A) O-H···N (B)	0.99 0.93 1.03	1.67 2.97 1.64	2.654(2) 3.537(2) 2.657(2)	172 121 170
BZF1asac	O-H···N C-H···O	1.04 0.93	1.58 2.69	2.616(2) 3.303(2)	176 125
BZF1ibupr	O-H···N C-H···O	0.91 0.95	1.71 2.87	2.610(3) 3.340(4)	171 119
BZF1naprox	O-H···N C-H···O	0.82 0.96	1.89 2.69	2.702(5) 2.830(7)	172 88
BZF1hydrchn	O-H···O^{iii}	0.94	1.87	2.784(1)	166
BZF1barbac	N-H···N C-H···O^{iv}	0.93 0.93	1.86 3.02	2.788(4) 3.663(5)	177 128

kody symetrii: (i) 1-x, 2-y, 1-z; (ii) x, 3/2-y, ½-z; (iii) 2-x, 1-y, -z; (iv) x-1, y, z

Tabela 37. Geometria oddziaływań stabilizujących układ **[HBZF1]$^{+}$···ko-former^{-}** w krystalicznych solach

sól	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF1oxac	$[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ $C\text{-}H\cdots O^{i}$	1.21 0.95	1.46 2.72	2.665(4) 3.356(6)	172 125
BZF1malac	$[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ [N-H]+···O^{-}	1.03 1.03	1.66 2.54	2.682(4) 3.210(4)	177 123
BZF1orotac	$[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ $[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$	0.97 0.97	1.63 2.95	2.564(5) 3.754(6)	160 141
BZF1sach	$[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ $[N\text{-}H]^{+}\cdots N^{-}$	1.02 1.02	1.60 2.63	2.616(3) 3.331(4)	174 126

kod symetrii: (i) ½-x, ½-y, 1-z

Tabela 38. Geometria międzycząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących układ **BZF2···ko-former** w ko-kryształach (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związku **BZF2**)

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF2sucac	O-H···N C-H···O	1.19 0.93	1.45 2.96	2.616(5) 3.534(6)	164 121
BZF2fumac	O-H···N C-H···O	1.12 0.93	1.51 2.58	2.619(2) 3.239(3)	175 128
BZF2mesac	O-H···N (A) O-H···N (B) C-H···O (B)	1.20 1.13 0.93	1.49 1.52 2.78	2.688(4) 2.643(4) 3.398(4)	169 176 125
BZF2glutac	O-H···N (A) C-H···O (A) O-H···N (B) C-H···O (B) O-H···N (C) C-H···O (C) O-H···N (D) C-H···O (D)	0.94 0.95 1.03 0.95 0.99 0.95 0.94 0.95	1.75 3.07 1.59 2.97 1.70 2.59 1.74 2.82	2.680(2) 3.63192) 2.620(2) 3.543(3) 2.683(2) 3.250(3) 2.675(2) 3.443(3)	169 119 172 120 175 127 175 124
BZF2meobac	O-H···N C-H···O	1.03 0.95	1.62 2.59	2.652(3) 3.252(3)	179 127
BZF2h3cynam	O-H···N (A) C-H···N (A) O-H···N (B) C-H···O (B)	0.99 0.93 0.96 0.93	1.73 2.93 1.70 2.73	2.715(1) 3.544(1) 2.654(1) 3.365(1)	169 125 177 127

BZF2h4cynamt	O-H···N (A) C-H···N (A) O-H···N (B) C-H···O (B) O-H···N (C) C-H···N (C) O-H···N (D) C-H···O (D)	1.22 0.95 1.22 0.95 1.00 0.95 1.15 0.95	1.60 2.97 1.42 2.72 1.73 2.83 1.50 2.53	2.698(5) 3.588(5) 2.642(5) 3.376(6) 2.710(5) 3.471(5) 2.653(5) 3.233(6)	152 124 173 127 163 126 175 129
BZF2h4cynamj	O-H···N (A) C-H···O (A) O-H···N (B) C-H···N (B) O-H···N (C) C-H···N (C) O-H···N (D) C-H···O (D)	0.97 0.93 1.24 0.93 0.94 0.93 1.22 0.93	1.69 2.70 1.71 2.92 1.80 2.95 1.48 2.67	2.654(5) 3.346(6) 2.705(5) 3.542(5) 2.723(5) 3.565(5) 2.656(5) 3.318(6)	171 127 128 125 166 125 158 127
BZF2fenpir	O-H···N C-H···O	1.14 0.93	1.41 2.76	2.551(2) 3.336(2)	177 121
BZF2pyrcarbac	O-H···N C-H···O	1.03 0.95	1.54 2.75	2.569(4) 3.345(5)	176 122
BZF2dhbac	O-H···N (A) C-H···N (A) O-H···N (B) C-H···N (B)	0.96 0.95 0.99 0.95	1.76 2.95 1.76 2.95	2.720(3) 3.746(3) 2.732(3) 3.585(3)	175 143 169 125
BZF2ibupr	O-H···N C-H···O	1.05 0.95	1.56 2.85	2.607(2) 3.459(3)	172 123
BZF2hydrchn	O-H···N C-H···N	1.00 0.95	1.77 2.94	2.762(0) 3.582(0)	169 126

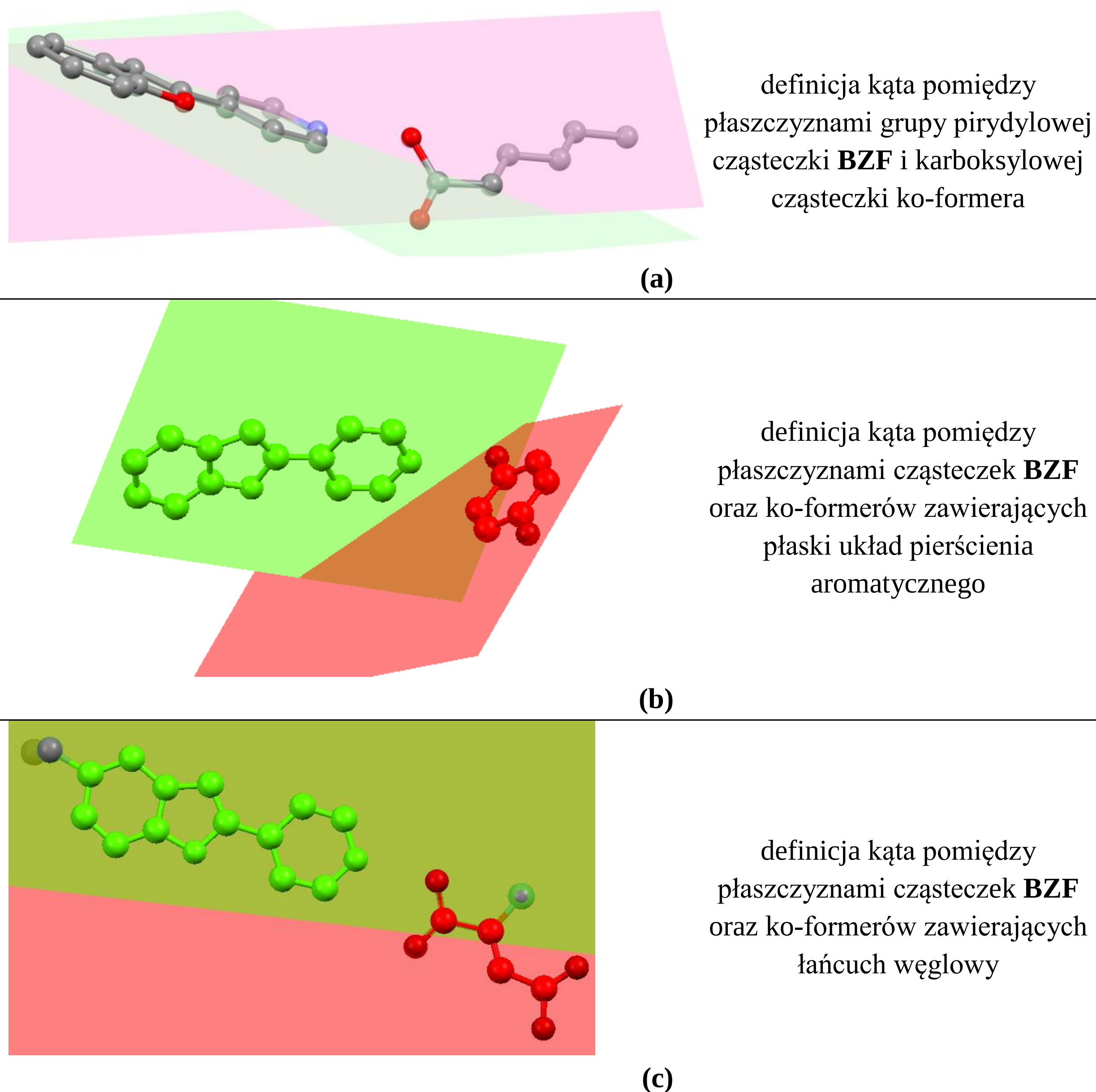
Tabela 39. Geometria oddziaływań stabilizujących układ **[HBZF2]$^+$···ko-former$^-$** w krystalicznych solach

sól	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF2oxac	[N-H]$^+$···O$^-$ [N-H]$^+$···O$^-$	0.96 0.96	2.63 3.01	1.711(3) 2.419(3)	159 119
BZF2orotac	[N-H]$^+$···O$^-$ [N-H]$^+$···O$^-$	0.93 0.93	1.57 2.78	2.504(3) 3.449(4)	176 130
BZF2pyrsac	[N-H]$^+$···O$^-$ [N-H]$^+$···O$^-$	0.92 0.92	1.78 2.83	2.703(3) 3.436(2)	174 125
BZF2acetr	[N-H]$^+$···O$^-$ [N-H]$^+$···O$^-$	0.98 0.98	1.62 2.58	2.603(4) 3.230(5)	175 124

12.2. Orientacja płaszczyzn cząsteczek BZF / ko-former

Szczegółowa analiza oddziaływań międzycząsteczkowych stabilizujących struktury krystaliczne badanych ko-kryształów oraz soli została przedstawiona w rozdziale 12.1. Natomiast wyznaczenie kątów pomiędzy płaszczyznami grup karboksylowych lub karboksylanowych oraz pierścieniem pirydyny jest pomocne w zrozumieniu powstawania zróżnicowanych sposobów oddziaływań pomiędzy składnikami w sieci faz krystalicznych (Tabela 40, 41).

Za pomocą kątów międzypłaszczyznowych wyznaczyłam orientację płaskiego fragmentu –COOH ko-formera względem pierścienia pirydyny (Rys. 37a), oraz wzajemne położenie cząsteczek związku **BZF1**/**BZF2** i ko-formerów w sieci krystalicznej (Rys. 37b, c).



Rys. 37. Sposoby wyznaczenia kątów pomiędzy płaszczyznami

Na podstawie zmierzonych wartości kątów między wyznaczonymi płaszczyznami grup funkcyjnych okazało się, że im mniejsza jest ich wartość, tym istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia cyklicznego motywu $R^2_2(7)$ pomiędzy cząsteczkami **BZF** i ko-formera (**BZF1fumac**, **BZF1asac,** **BZF1ibupr**, **BZF2sucac**, **BZF2fumac**, **BZF2meobac**, **BZF2ibupr**). Wraz ze wzrastającą wartością kątów pomiędzy płaszczyznami grup funkcyjnych składników układu, można spodziewać się motywu oddziaływań identyfikowanego jako $R^2_1(6)$, który współuczestniczy w stabilizacji zespołu cząsteczek **BZF·ko-former** (Tabela 40). W przypadku ko-kryształu **BZF1isopthac** wartości zmierzonych kątów międzypłaszczyznowych były największe, a oddziaływaniem stabilizującym było pojedyncze wiązanie wodorowe typu O-H···N_{pyr} (wartość kąta > 70°).

Tabela 40. Wartości kątów pomiędzy płaszczyzną grupy karboksylowej i pierścienia pirydyny w ko-kryształach (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związków **BZF1** i **BZF2**)

ko-kryształ	kąt [°]	ko-kryształ	kąt [°]
BZF1malonac	11.8(2)	**BZF2sucac**	8.6(3)
BZF1sucac	(A) 14.2(2) (B) 33.5(2)	**BZF2fumac**	1.8(2)
BZF1fumac	6.3(2)	**BZF2mesac**	(A) 61.9(3) (B) 0.5(3)
BZF1isophthac	(A) 71.8(2) (B) 75.6(2)	**BZF2glutac**	(A) 1.7(2) (B) 9.7(2) (C) 9.5(2) (D) 5.1(2)
BZF1heksadienj	30.7(3)	**BZF2meobac**	4.2(2)
BZF1heksadient	(A) 30.8(2) (B) 49.1(2)	**BZF2h3cynam**	(A) 3.6(1) (B) 70.3(1)
BZF1asac	6.2(2)	**BZF2h4cynamt**	(A) 58.5(4) (B) 4.8(4) (C) 58.6(4) (D) 3.8(4)
BZF1ibupr	6.4(2)	**BZF2h4cynamj**	(A) 4.2(4) (B) 56.7(4) (C) 56.8(4) (D) 6.2(4)
BZF1naprox	20.5(3)	**BZF2fenpir**	24.2(3)
		BZF2pyrcarbac	10.9(2)
		BZF2ibupr	7.0(2)

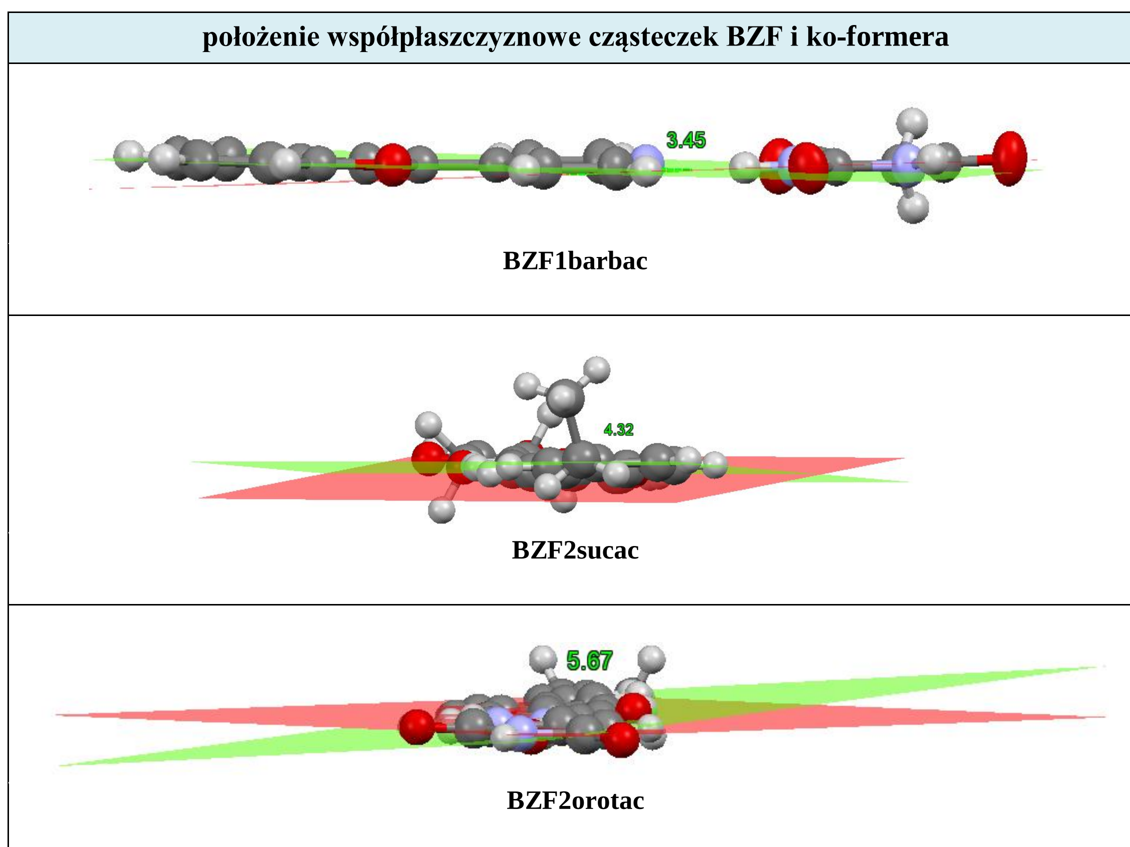
Tabela 41. Wartości kątów między płaszczyznami grupy karboksylanowej i pierścienia pirydyny w krystalicznych solach

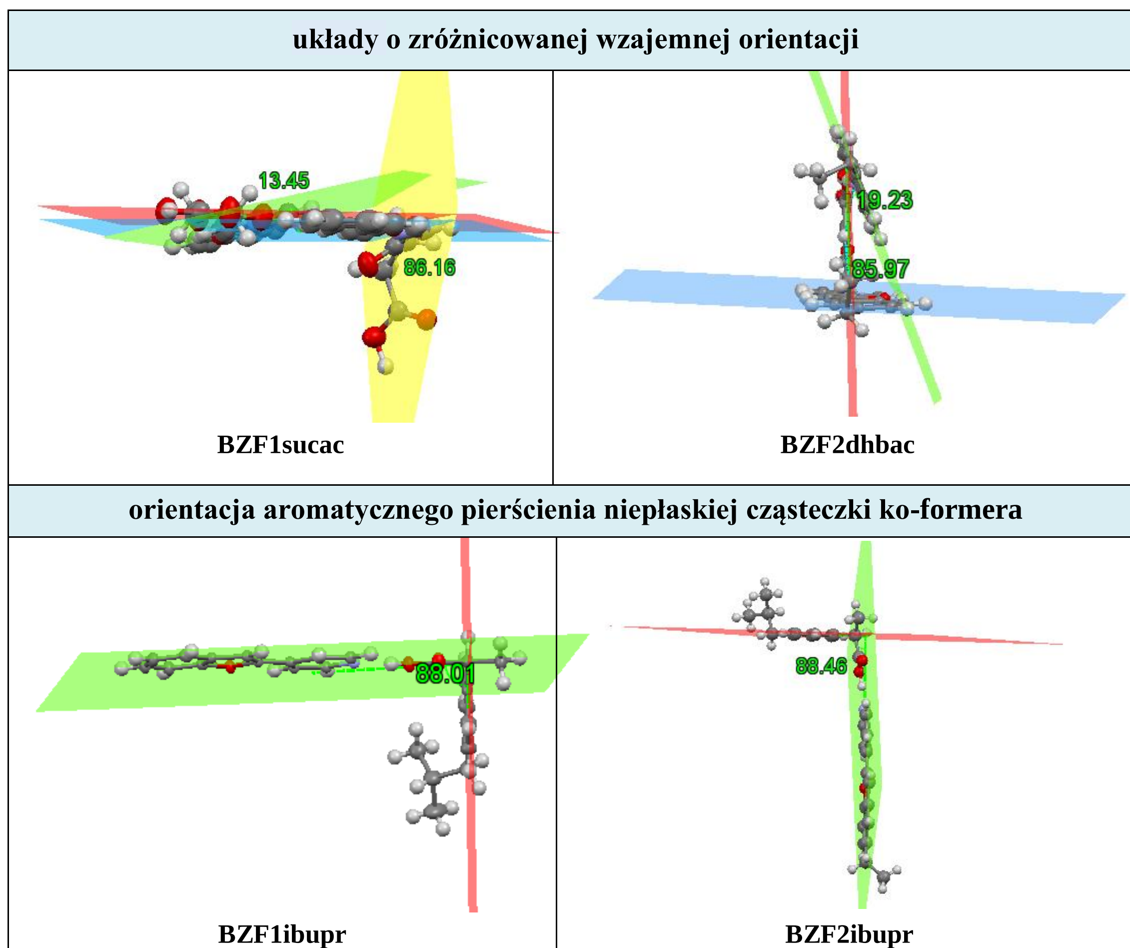
sól	kąt [°]	sól	kąt [°]
BZF1oxac	11.5(4)	**BZF2oxac**	14.6(2)
BZF1malac	6.5(3)	**BZF2orotac**	9.0(2)
BZF1orotac	67.6(3)		

Poza solą **BZF1orotac**, wzajemne położenie grupy karboksylanowej oraz kationu związku wyjściowego w otrzymanych solach można uznać za współpłaszczyznowe.

Wzajemne położenie cząsteczek związku **BZF** oraz ko-formerów w ko-kryształach i solach opisują wartości kątów pomiędzy płaszczyznami zawierającymi większość atomów niewodorowych, wyznaczonymi dla obu składników sieci krystalicznej (Tabela 42, 43). Przykłady orientacji takich płaszczyzn składników w sieci kryształów przedstawia Rys. 38.

Powstałe asocjaty mogą zawierać cząsteczki leżące w jednej płaszczyźnie, w zależności od konformacji cząsteczki ko-formera oraz sposobu oddziaływania ze związkiem wyjściowym (Rys. 38). Płaskie układy zespołów cząsteczek zaobserwowałam w dziesięciu przypadkach (**BZF1fumac**, **BZF1malac**, **BZF1barbac**, **BZF1oxac, BZF1asac**, **BZF2oxac**, **BZF2sucac**, **BZF2pyrcarbac**, **BZF2fumac**, **BZF2orotac**). W strukturze krystalicznej niektórych kompleksów molekularnych, mimo płaskiej budowy cząsteczki ko-formera, molekuły dwóch składników w sieci kryształu nie wykazują położenia współ-płaszczyznowego, a może być ono nawet zbliżone do prostopadłego (**BZF1isopthac**, **BZF1orotac**, **BZF1hydrchn, BZF2hydrchn, BZF2dhbac**). Istnieją też takie fazy krystaliczne, w których cząsteczka ko-formera oddziałuje z dwiema cząsteczkami pochodnej **BZF**, ale wykazuje położenie współpłaszczyznowe tylko z jedną z nich (np. **BZF1sucac**, **BZF2dhbac**, **BZF2mesac**, **BZF2h3cynam**, **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**) (Rys. 38). Wartości kątów międzypłaszczyznowych, za pomocą których określiłam wzajemne położenie składników w kompleksach molekularnych zostały przedstawione w Tabelach 42 i 43.





Rys. 38. Przykłady wzajemnej orientacji płaszczyzn cząsteczek w sieci krystalicznej wybranych kompleksów molekularnych

Tabela 42. Wartości kątów międzypłaszczyznowych opisujących wzajemne położenie cząsteczek **BZF** i ko-formera w ko-kryształach. (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związków **BZF1** i **BZF2**)

ko-kryształ	kąt [°]	ko-kryształ	kąt [°]
BZF1malonac	78.1(2)	**BZF2sucac**	4.3(2)
BZF1sucac	(A) 13.5(2), (B) 86.2(2)	**BZF2fumac**	5.1(2)
BZF1fumac	10.2(2)	**BZF2mesac**	(A) 65.2(3), (B) 11.3(3)
BZF1isophthac	(A) 71.4(2), (B) 78.4(2)	**BZF2glutac**	(A) 87.9(2), (B) 54.3(2) (C) 23.8(2), (D) 46.8(2)
BZF1heksadienj	33.4(3)	**BZF2meobac**	27.3(2)
BZF1heksadient	(A) 32.3(2), (B) 33.8(2)	**BZF2h3cynam**	(A) 10.9(1), (B) 74.3(1)
BZF1asac	15.8(3)	**BZF2h4cynamt**	(A) 59.4, (B) 4.9, (C) 58.0, (D) 3.5
BZF1ibupr	88.0(2)	**BZF2h4cynamj**	(A) 57.9, (B) 2.1, (C) 57.1, (D) 2.6

BZF1naprox	87.1(3)	**BZF2fenpir**	51.2
BZF1hydrchn	81.4(1)	**BZF2pyrcarbac**	16.2
BZF1barbac	3.5(2)	**BZF2dhbac**	(A) 19.2, (B) 85.9
		BZF2ibupr	88.5
		BZF2hydrchn	82.3

Tabela 43. Wartości kątów międzypłaszczyznowych opisujących wzajemne położenie fragmentów aromatycznych cząsteczek **BZF** i ko-formera w krystalicznych solach

sól	kąt [°]	sól	kąt [°]
BZF1oxac	10.5(4)	**BZF2oxac**	15.3(2)
BZF1malac	8.4(3)	**BZF2orotac**	5.7(2)
BZF1orotac	77.1(3)	**BZF2pyrsac**	72.9(3)
BZF1sach	57.7(3)	**BZF2acetr**	75.9(3)

12.3. Asocjaty cząsteczkowe

W zależności od budowy chemicznej ko-formera, składniki w sieci krystalicznej ko-kryształów mogą tworzyć dimery, trimery, tetramery lub heksamery cząsteczek, z wykorzystaniem wcześniej opisanych syntonów (Tabela 44).

Tabela 44. Sposoby asocjacji cząsteczek w sieci krystalicznej ko-kryształów. X, Y: grupy funkcyjne biorące udział w oddziaływaniach **BZF···ko-former** (**B**: pochodna **BZF1** lub **BZF2**; **K**: ko-former)

budowa ko-formera

1. X — X

2. Y — X

3. — X

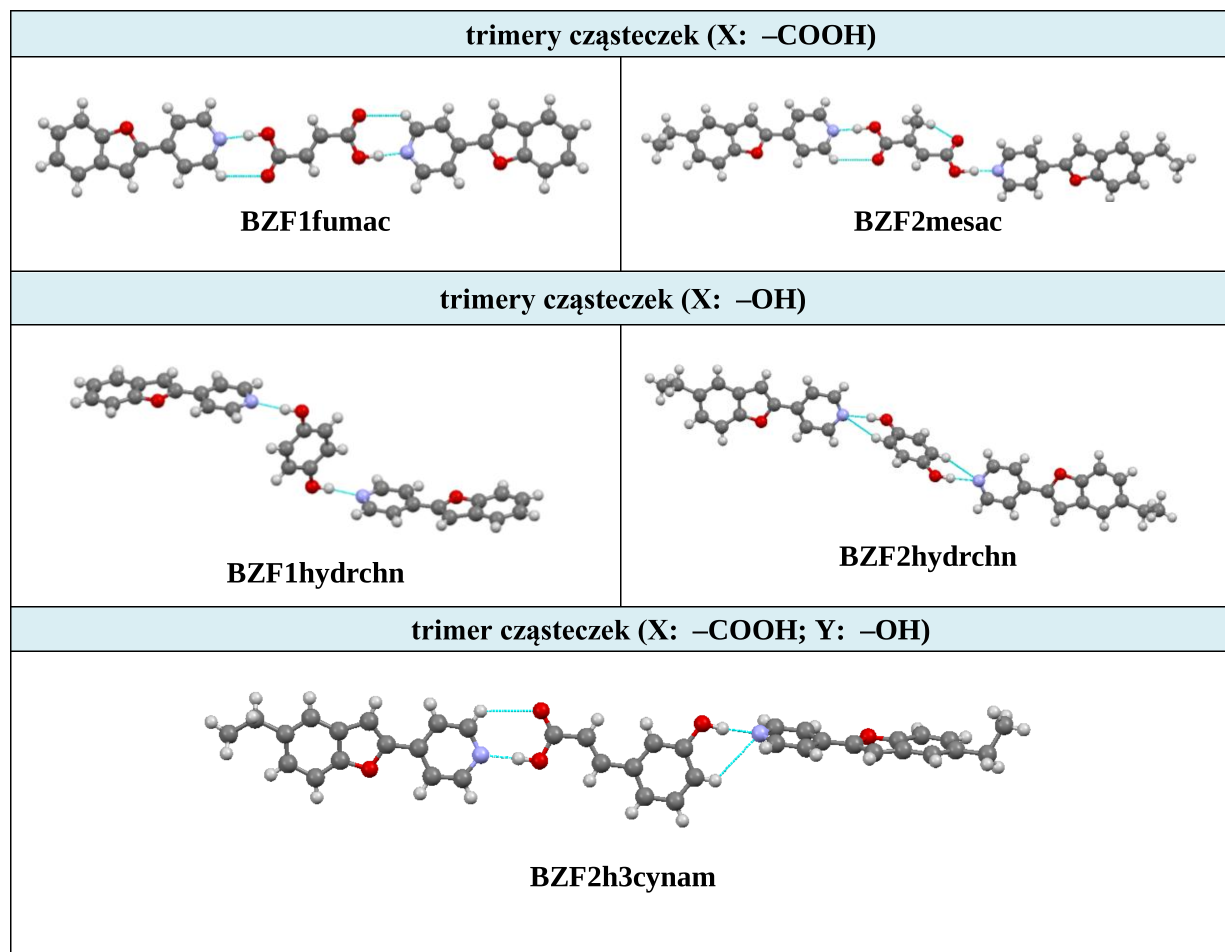
	grupa funkcyjna	zespół cząsteczek	sekwencja cząsteczek w sieci kryształu	ko-kryształ
1.	**X**: –COOH	trimer	**B···K···B**	BZF1sucac, BZF1fumac, BZF1isophthac, BZF1malonac, BZF2sucac, BZF2glutac, BZF2fumac, BZF2mesac
	X: –OH	trimer	**B···K···B**	BZF1hydrchn, BZF2hydrchn
	X: C(=O)NH	tetramer	**B···K···K···B**	BZF1barbac

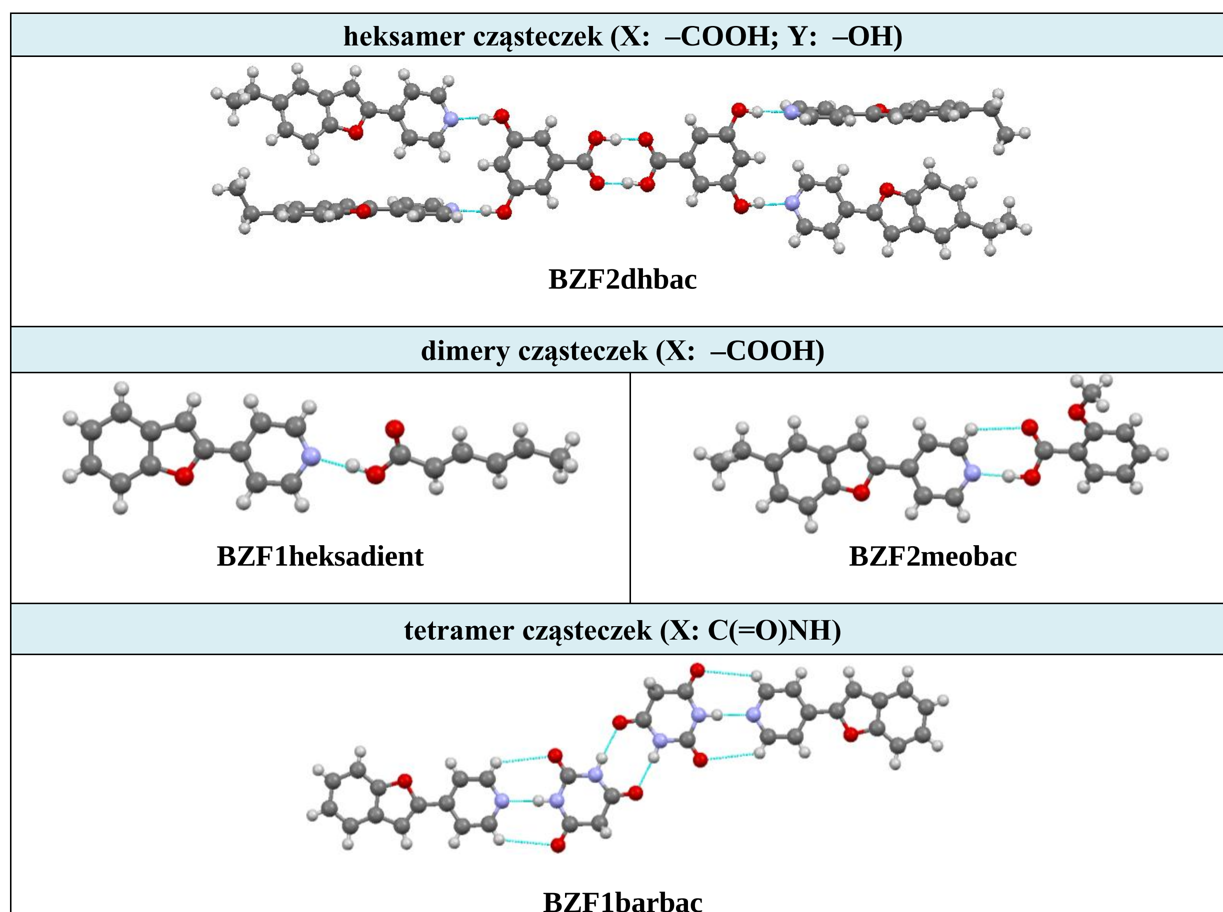
2.	**X**: –COOH **Y**: –OH	trimer	**B···K···B**	BZF2h3cynam, BZF2h4cynamt, BZF2h4cynamj
		heksamer	(**B···B**)···**K···K**··· (**B···B**)	BZF2dhbac
3.	**X**: –COOH	dimer	**B···K**	BZF1heksadienj, BZF1heksadient, BZF1ibupr, BZF1asac, BZF1naprox, BZF2fenpir, BZF2ibupr, BZF2meobac, BZF2pyrcarbac

Kiedy cząsteczka ko-formera zawiera dwie identyczne grupy funkcyjne położone peryferyjnie, jak –COOH lub –OH, w sieci krystalicznej ko-kryształów zaobserwowałam trimery cząsteczek o sekwencji **B**···K···**B** (Rys. 39).

Jeżeli w cząsteczce ko-formera są dwie różne grupy funkcyjne (np. –COOH i –OH), składniki ko-kryształów analogicznie tworzą trimer oraz wyjątkowo heksamer cząsteczek (**BZF2dhbac**) o układzie (**B···B)**···K···K···(**B···B**). Gdy oddziaływanie związku **BZF** z ko-formerem odbywa się za pośrednictwem tylko jednej grupy funkcyjnej (np. –COOH), cząsteczki w sieci krystalicznej tworzą heterodimer cząsteczek o układzie **B**···K.

Natomiast kwas barbiturowy jako ko-former indukuje powstanie w sieci krystalicznej ko-kryształu **BZF1barbac** tetramerów o sekwencji **B**···K···K···**B** (Rys. 39).

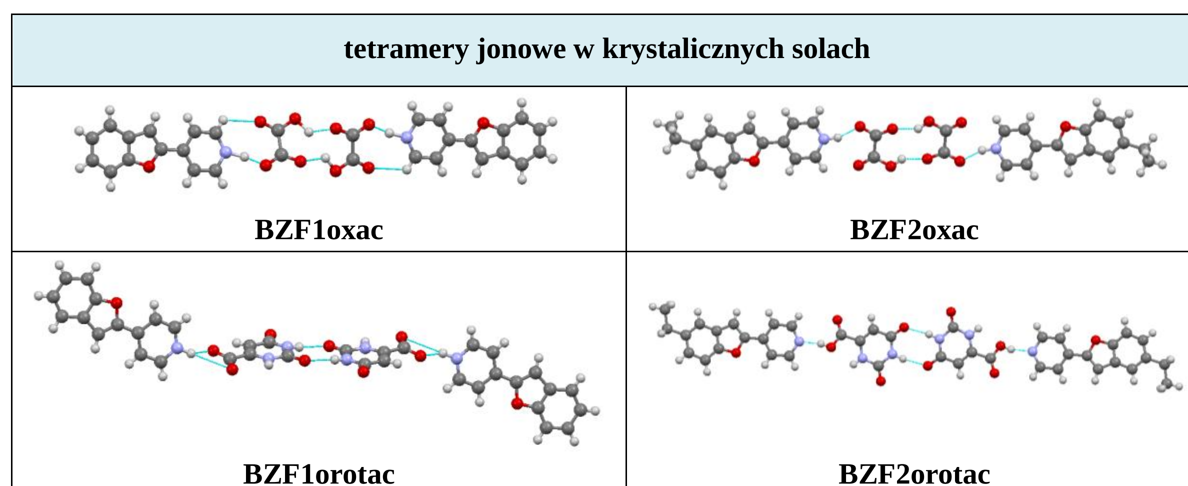


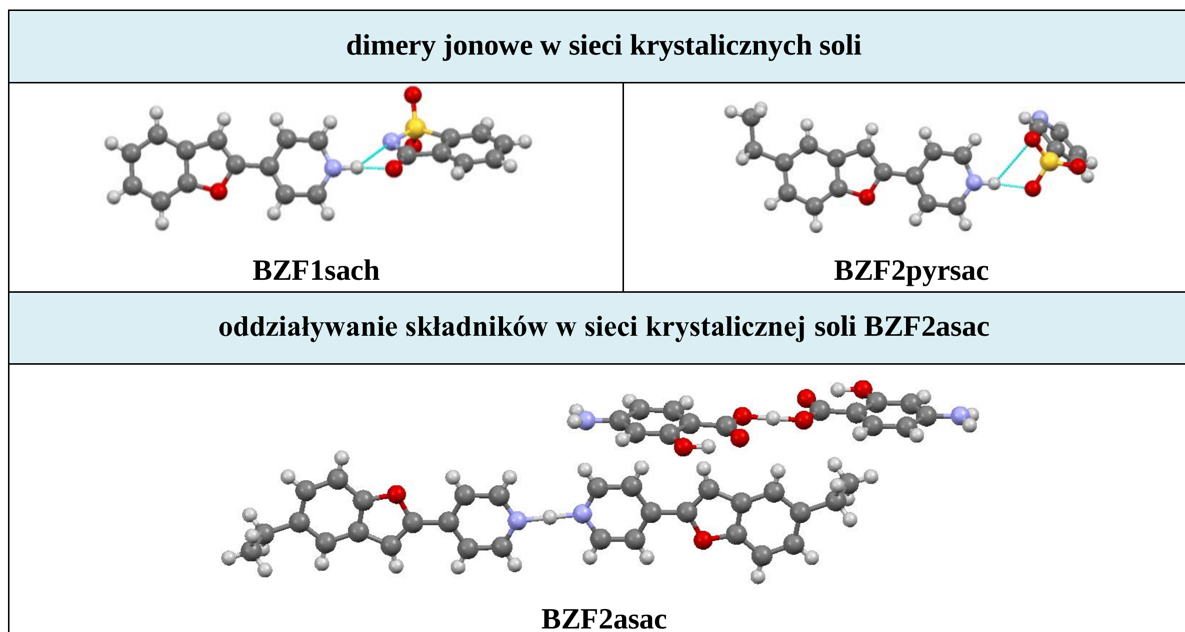


Rys. 39. Asocjaty cząsteczek w ko-kryształach

W sieci krystalicznych soli składniki mogą tworzyć asocjaty czterocząsteczkowe o sekwencji **B**···**K**···**K**···**B** (**BZF1orotac**, **BZF1oxac**, **BZF2orotac**, **BZF2oxac**) wtedy, gdy ko-former posiada dwie grupy funkcyjne (np. $–COO^-$ i –CONH lub $–COO^-$ i –COOH).

W pozostałych przypadkach tworzą się dimery cząsteczek **B**···**K** (**BZF1malac**, **BZF2acetr**, **BZF1sach**, **BZF2pyrsac**). Unikalny sposób kontaktów zaobserwowałam w strukturze soli **BZF2asac**, gdzie atomy wodoru są ulokowane na dwóch środkach symetrii i tworzą osobne dimeryczne kationy $[H(BZF2)_2]^+$ i aniony kwasu 4-aminosalicylowego, oddziałujące ze sobą jedynie przez wiązania C-H···O (Rys. 40).





Rys. 40. Asocjaty jonów w sieci krystalicznych soli

W sieci krystalicznej analizowanych kompleksów molekularnych, oprócz oddziaływań **BZF···ko-former**, zaobserwowałam także oddziaływania **ko-former···ko-former**. Są to na ogół oddziaływania o charakterze homosyntonów. Występują one w ko-kryształach **BZF1barbac** (amid···amid, $R^2_2(8)$) i **BZF2dhbac** (kwas karboksylowy···kwas karboksylowy, $R^2_2(8)$) oraz w solach **BZF1oxac**, **BZF2oxac** (anion karboksylanowy···anion karboksylanowy $R^2_2(10)$), **BZF1orotac** i **BZF2orotac** (amid···amid, $R^2_2(8)$). Geometria tych oddziaływań międzycząsteczkowych została przedstawiona w Tabelach 44-45.

Tabela 45. Geometria międzycząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących układ **ko-former···ko-former** w ko-kryształach

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF1**barbac**	N-H···O^{i}	0.90	2.03	2.924(1)	173
BZF2**dhbac**	O-H···O^{ii}	1.04	1.59	2.624(2)	175

kody symetrii: (i) 1-x, 1-y, -z; (ii) 1-x, 2-y, -z

Tabela 46. Geometria międzycząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących wzajemne oddziaływanie między **anionami ko-formerów** w krystalicznych solach

sól	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]
BZF1**oxac**	O-H···O^{i}	1.18	1.72	2.604(1)	127
BZF2**oxac**	O-H···O^{ii}	0.93	1.77	2.601(2)	148
BZF1**orotac**	N-H···O^{iii}	0.90	1.99	2.870(4)	163
BZF2**orotac**	N-H···O^{iv}	0.89	2.01	2.891(2)	169

kody symetrii: (i) 1-x, +y, ½-z; (ii) -x, 1-y, -1-z; (iii) 2-x, 1-y, -z; (iv) -x,-y,-1-z

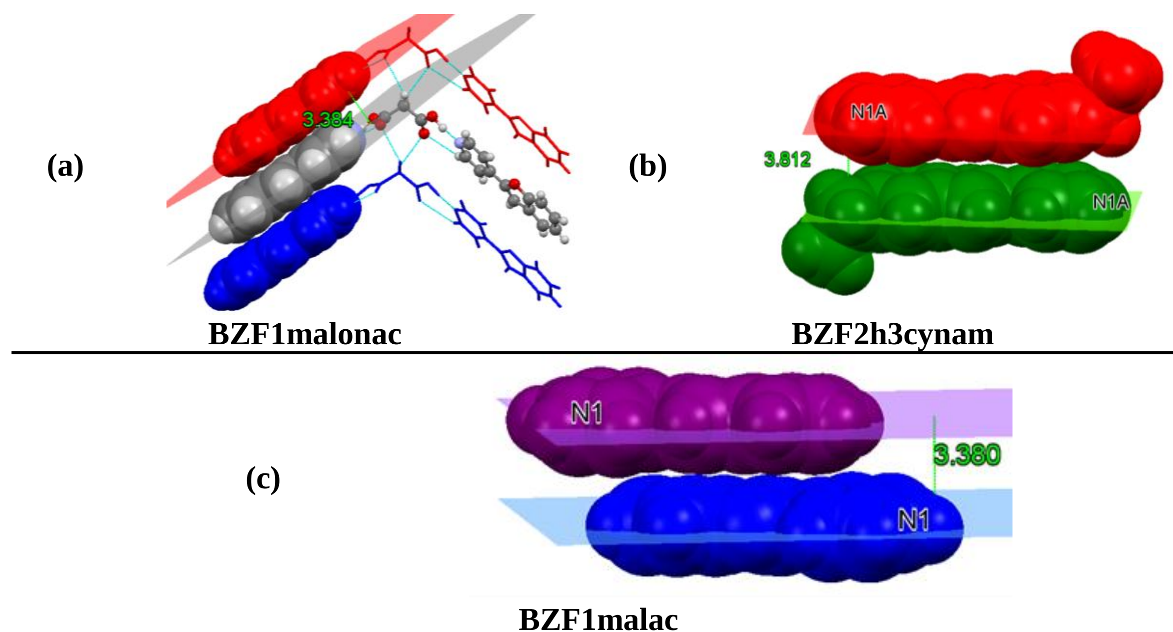
13. Oddziaływania hydrofobowe typu π–π

Oprócz charakterystycznych wiązań wodorowych odpowiedzialnych za wzajemne oddziaływanie składników w sieci krystalicznej, typu O-H···N w ko-kryształach lub $[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ w solach, a także słabych oddziaływań typu C-H···O, które są zaangażowane w rozbudowywanie trójwymiarowej sieci krystalicznej, w badanych krystalicznych kompleksach molekularnych zaobserwowałam wystąpienie pomiędzy układami aromatycznymi oddziaływań hydrofobowych typu π-π oraz C-H···π. Ten rodzaj kontaktów ma znaczący wpływ na strukturę krystaliczną związków aromatycznych.

O ile w jednoskładnikowych kryształach **BZF1** i **BZF2** (Rozdział 10, str. 57) nie obserwuje się równoległego ułożenia cząsteczek, to obecność ko-formerów jako cząsteczek obojętnych lub anionów zmienia orientację tych molekuł w sieci kryształów (Suplement S7 i S8 – str. 169-199).

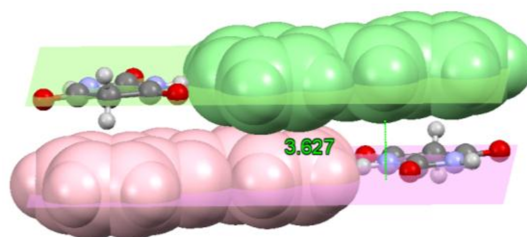
Co ciekawe, temperaturowe przejścia fazowe w parach form polimorficznych **BZF1heksadienj**, **BZF1heksadient** i **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj** nie powodują istotnych zmian w ułożeniu cząsteczek (Suplement S7: Rys. 7-9b, 7-11b; Rys. 7-31b, 7-33b).

W przeważającej większości ko-kryształów, oddziaływania stakingowe typu π-π zaobserwowałam pomiędzy cząsteczkami związków **BZF1** i **BZF2** (Tabela 47, Suplement S7), przy czym cząsteczki te mogą być położone względem siebie równoległe (Rys. 41a) lub antyrównolegle (Rys. 41b, 41c). Fragmentami, które nakładają się na siebie są pierścienie benzofuranu, a odległości międzyczasteczkowe zawierają się w przedziale około 3.3−3.8 Å.



Rys. 41. Oddziaływania typu π-π pomiędzy równolegle ułożonymi cząsteczkami związku **BZF1** (a) i antyrównolegle – **BZF2** (b), $\mathbf{[HBZF1]^{+}}$ (c).

W nielicznych przypadkach (**BZF1barbac**, **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**) w wyniku kontaktów typu π-π oddziałują ze sobą także układy pirydyny (Rys. 42).



BZF1barbac

Rys. 42. Oddziaływania typu π-π pomiędzy pierścieniami pirydyny

Wyjątkowo, możliwe jest utworzenie stakingu z udziałem czasteczek ko-formerów, a mogą to być też kontakty **ko-former···ko-former** lub **BZF···ko-former** (Tabela 47).

Tabela 47. Występowanie oddziaływań hydrofobowych π–π w układzie **BZF·ko-former** w ko-kryształach

ko-kryształ	π–π BZF···BZF	π–π ko-former···ko-former	π–π BZF···ko-former
BZF1malonac	+		
BZF1sucac	+		
BZF1fumac			
BZF1isophthac	+		
BZF1heksadienj	+		
BZF1heksadient	+		
BZF1asac			
BZF1ibupr	+	+	
BZF1naprox			
BZF1hydrchn			
BZF1barbac		+	+
BZF2sucac			
BZF2fumac	+		
BZF2mesac	+		
BZF2glutac	+		
BZF2meobac			
BZF2h3cynam	+		
BZF2h4cynamt	+		
BZF2h4cynamj	+		
BZF2fenpir			
BZF2pyrcarbac	+		+
BZF2dhbac			
BZF2ibupr	+		
BZF2hydrchn			

Analiza struktury kryształów otrzymanych przeze mnie soli (Suplement S8 – str. 192) wykazuje, że tworzą się też kontakty π–π z udziałem kationów **[HBZF1]$^+$** lub **[HBZF2]$^+$** (Tabela 48).

Tabela 48. Występowanie oddziaływań hydrofobowych π–π w układach **[HBZF]$^+$·ko-former$^-$** w solach

sól	π–π BZF$^+$···BZF$^+$	π–π ko-former$^-$···ko-former$^-$	π–π BZF$^+$···ko-former$^-$
BZF1oxac	+		
BZF1malac	+		
BZF1orotac			
BZF1sach			
BZF2oxac			
BZF2orotac	+		+
BZF2acetr		+	
BZF2pyrsac	+		

Podsumowując analizę oddziaływań pomiędzy układami aromatycznymi w badanych fazach stałych, należy stwierdzić, że nie można zaobserwować systematycznego wpływu składu chemicznego fazy ani formy chemicznej (obojętny ko-kryształ *versus* sól) na ten sposób asocjacji. Wszystkie rodzaje kontaktów są wypadkową wielu oddziaływań.

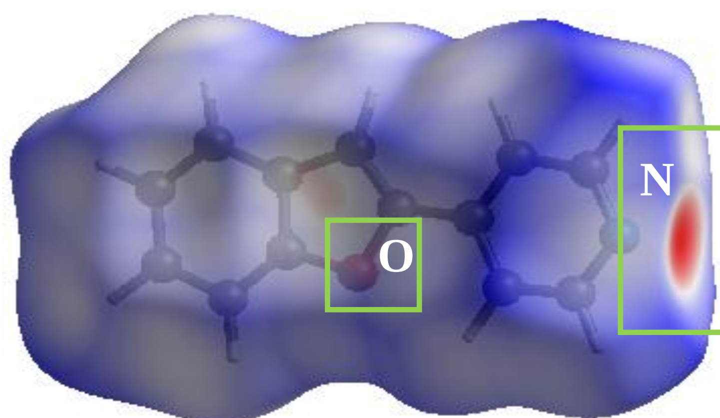
14. Powierzchnie Hirshfelda – analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w sieci krystalicznej

14.1. Oddziaływania związku wyjściowego z ko-formerem

Analiza powierzchni Hirshfelda to użyteczne i pomocne narzędzie do opisu i identyfikacji oddziaływań międzycząsteczkowych. Na jej podstawie możliwy jest zarówno opis jakościowy jak i ilościowy oddziaływań niekowalencyjnych, a także porównanie rodzajów interakcji w kryształach molekularnych [Spackman, Jayatilaka, 2009]. Do tej analizy niezbędna jest informacja o strukturze (geometrii) układu supramolekularnego.

Zarówno na obliczonych powierzchniach Hirshfelda, jak i na mapach oddziaływań międzycząsteczkowych, można zauważyć pewne charakterystyczne obszary odpowiadające zdefiniowanym typom oddziaływań w sieci krystalicznej (Tabela 52), które wyrażają zależność: krótkie odległości międzycząsteczkowe ~ maksymalna energia oddziaływań niekowalencyjnych. Miejsca oddziaływania związku wyjściowego z ko-formerem w analizowanych fazach krystalicznych widoczne są na powierzchni Hirshfelda w postaci tzw. „*gorących punktów*", które odpowiadają silnym i kierunkowym oddziaływaniom międzycząsteczkowym. Geometria tych oddziaływań była przedmiotem rozważań w Rozdziale 12. Ponadto, charakterystyczną cechą tej serii krystalicznych kompleksów jest brak udziału benzofuranowego atomu tlenu w oddziaływaniach międzycząsteczkowych (Rys. 43). Na podstawie map prezentujących kontakty międzycząsteczkowe w sieci

krystalicznej, można łatwo zaobserwować podobieństwa i różnice w oddziaływaniu cząsteczek **BZF** z tym samym ko-formerem, gdy *Z'* >1; na ogół każda z symetrycznie niezależnych cząsteczek ma inną, unikalną powierzchnię Hirshfelda. Analiza powierzchni Hirshhfelda sprawdza się także jako narzędzie do porównywania oddziaływań międzycząsteczkowych wtedy, gdy istnieją odmiany polimorficzne (Tabela 48 (**BZF1heksadienj**, **BZF1heksadient**) i Tabela 49 (**BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**)).



Rys. 43. Powierzchnia Hirshfelda obliczona dla cząsteczki **BZF1** w ko-krysztale **BZF1naprox**

Najważniejsze charakterystyczne oddziaływania międzycząsteczkowe, w które zaangażowane są cząsteczki związków wyjściowych **BZF1** i **BZF2** przedstawiłam na przykładzie wybranego ko-kryształu i soli (Tabela 49).

Zasadniczo, centralna część na mapie oddziaływań międzycząsteczkowych związków **BZF1** oraz **BZF2** odpowiada najliczniej występującym interakcjom H···H. Skrajne obszary po lewej i prawej stronie są w języku angielskim określane jako „*wings*" i odpowiadają oddziaływaniom C···H oraz H···C. Fragment w górnej części mapy jest ilustracją oddziaływań typu C···C (π–π). Najbardziej istotne w przypadku badanych ko-kryształów i soli są jednak interakcje przedstawione jako długie, ostre fragmenty (ang. „*spikes*"). Wynikają one z najsilniejszych oddziaływań, odpowiednio O-H···N_{pyr} w ko-kryształach i $[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ w solach i pojawiają się na powierzchniach Hirshfelda jako „*gorące punkty*" syntonu (Rys. 43).

Oddziaływania te są powtarzającą się składową w strukturach otrzymanych przeze mnie faz krystalicznych i dobrym punktem odniesienia do analizy motywów oddziaływań. Tabele ilustrujące szczegółowo poszczególne typy interakcji, w których biorą udział cząsteczki związków wyjściowych i ko-formerów oraz ich procentowy udział dla każdego kompleksu molekularnego, zostały zawarte w suplemencie do pracy [Suplement S6 – str. 164].

Tabela 49. Typy kontaktów niekowalencyjnych na przykładzie wybranej soli i ko-kryształu

ko-kryształ	**BZF1isopthac**			**O-H···N$_{pyr}$**		
	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	N···H
sól	**BZF2orotac**			**$R^2_1(5)$**		
	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	O···H

Poniżej omówię wnioski wynikające z obliczonych powierzchni Hirshfelda cząsteczek oraz map oddziaływań międzycząsteczkowych, wyznaczonych dla związków **BZF1** oraz **BZF2** w ko-kryształach (Tabele 50, 51) oraz solach (Tabele 52, 53). Najważniejsze oddziaływania związków wyjściowych z cząsteczkami ko-formerów zachodzą poprzez wiązania wodorowe typu O-H···N w ko-kryształach lub $[N\text{-}H]^{+}\cdots O^{-}$ w przypadku soli.

Tabela 50. Powierzchnie Hirshfelda i mapy oddziaływań międzycząsteczkowych cząsteczek **BZF1** w ko-kryształach (A, B – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związku **BZF1**)

ko-kryształ	powierzchnia Hirshfelda	mapa oddziaływań
BZF1malonac		

BZF1sucac	A	
	B	
BZF1fumac		
BZF1isopthac	A	
	B	
BZF1heksadienj		
BZF1heksadient	A	
	B	
BZF1asac		

BZF1ibupr		
BZF1naprox		
BZF1hydrchn		
BZF1barbac		

Tabela 51. Powierzchnie Hirshfelda i mapy oddziaływań międzycząsteczkowych cząsteczek **BZF2** w ko-kryształach (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związku **BZF2**)

ko-kryształ	powierzchnia Hirshfelda	mapa oddziaływań
BZF2sucac		
BZF2fumac		
BZF2mesac	A	
	B	

BZF2glutac	A	
	B	
	C	
	D	
BZF2meobac		
BZF2h3cynam	A	
	B	
BZF2h4cynamt	A	
	B	
	C	

BZF2h4cynamt	D	
BZF2h4cynamj	A	
	B	
	C	
	D	
BZF2fenpir		
BZF2pyrcarbac		
BZF2dhbac	A	
	B	
BZF2ibupr		
BZF2hydrchn		

Tabela 52. Powierzchnie Hirshfelda i mapy oddziaływań międzycząsteczkowych kationów **[HBZF1]⁺** w solach

sól	powierzchnia Hirshfelda	mapa oddziaływań
BZF1oxac		
BZF1malac		
BZF1orotac		
BZF1sach		

Tabela 53. Powierzchnie Hirshfelda i mapy oddziaływań międzycząsteczkowych kationów **[HBZF2]⁺** w solach

sól	powierzchnia Hirshfelda	mapa oddziaływań
BZF2oxac		
BZF2orotac		
BZF2pyrsac		
BZF2acetr		

Dla najważniejszych typów oddziaływań międzycząsteczkowych, w których uczestniczą cząsteczki związków **BZF1** i **BZF2**, zamieściłam ich obliczone udziały procentowe w stosunku do wszystkich występujących w sieci oddziaływań niekowalencyjnych (Tabele 54-56).

Tabela 54. Udział procentowy najważniejszych typów oddziaływań niekowalencyjnych wyznaczony dla cząsteczek związku **BZF1** w ko-kryształach

ko-kryształ	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	N···H	O···H
BZF1malonac	9.3	13.4	8.4	43.6	11.3	4.3	3.2
BZF1sucac (A)	9.4	13.1	7.3	47.4	9.4	4.6	2.9
BZF1sucac (B)	9.6	11.8	7.5	45.4	11.6	4.2	3.2
BZF1fumac	5.5	18.2	10.4	41.5	10.8	4.1	4.6
BZF1isophthac (A)	12.7	8.9	11.5	39.8	12.3	3.9	1.5
BZF1isophthac (B)	16.1	6.3	9.2	44.1	9.9	4.9	1.3
BZF1heksadienj	6.9	18.5	11.3	42.4	7.6	4.9	3.8
BZF1heksadient (A)	8.0	16.4	7.7	47.7	7.6	5.3	3.2
BZF1heksadient (B)	9.4	14.7	7.7	44.1	10.0	4.9	3.4
BZF1asac	9.9	12.2	7.7	46.0	9.0	4.5	3.2
BZF1ibupr	7.9	14.9	7.5	46.4	9.3	4.6	3.0
BZF1naprox	0.3	24.6	18.0	36.4	8.5	5.6	3.5
BZF1hydrchn	6.8	17.9	13.8	41.7	4.8	5.7	3.3
BZF1barbac	8.4	10.6	4.4	42.1	16.4	4.3	3.6

Tabela 55. Udział procentowy najważniejszych rodzajów oddziaływań niekowalencyjnych wyznaczony dla cząsteczek związku **BZF2** w ko-kryształach

ko-kryształ	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	N···H	O···H
BZF2sucac	2.5	16.5	9.8	49.7	9.7	4.9	3.5
BZF2fumac	9.7	9.8	5.6	52.7	9.4	4.5	2.4
BZF2mesac (A)	6.1	14.5	12.2	45.7	9.7	4.7	3.1
BZF2mesac (B)	3.9	14.4	13.8	45.1	10.1	4.1	2.8
BZF2glutac (A)	8.8	10.4	4.8	54.9	9.6	4.1	2.7
BZF2glutac (B)	8.5	9.9	4.2	53.5	12.0	3.5	3.2
BZF2glutac (C)	5.9	13.3	5.1	53.8	9.2	4.2	2.9
BZF2glutac (D)	8.4	10.5	6.1	54.5	8.3	4.1	2.6
BZF2meobac	3.8	18.3	16.4	42.0	8.9	4.8	0.5
BZF2h3cynam (A)	7.7	11.7	11.4	49.6	7.3	4.0	2.6
BZF2h3cynam (B)	5.2	16.1	15.5	44.8	8.5	4.7	4.0
BZF2h4cynamt (A)	4.2	15.3	17.3	43.9	7.1	4.4	9.9
BZF2h4cynamt (B)	4.6	14.6	12.0	48.2	8.7	4.5	2.9
BZF2h4cynamt (C)	4.6	14.4	12.4	47.1	9.5	4.5	3.0
BZF2h4cynamt (D)	4.3	15.4	16.5	44.6	6.8	4.5	2.8
BZF2h4cynamj (A)	5.4	14.3	12.5	46.5	9.2	4.6	3.0
BZF2h4cynamj (B)	4.3	16.2	17.5	43.1	7.3	4.4	2.8
BZF2h4cynamj (C)	5.4	14.2	12.1	46.9	9.3	4.6	3.1
BZF2h4cynamj (D)	4.6	16.0	17.2	42.9	7.1	4.5	2.8

BZF2fenpir	3.0	15.8	12.5	46.8	8.1	3.5	10.8
BZF2pyrcarbac	9.9	9.7	7.8	53.0	7.7	3.3	3.7
BZF2dhbac (A)	3.0	17.1	12.9	46.3	9.3	4.9	1.5
BZF2dhbac (B)	5.2	14.7	16.9	45.9	4.6	4.6	1.8
BZF2ibupr	7.5	12.0	7.3	52.7	7.9	4.3	2.7
BZF2hydrchn	4.9	15.2	16.7	46.0	6.0	5.0	2.8

Tabela 56. Udział procentowy najważniejszych rodzajów oddziaływań niekowalencyjnych wyznaczony dla kationów **[HBZF1]**$^+$ w solach

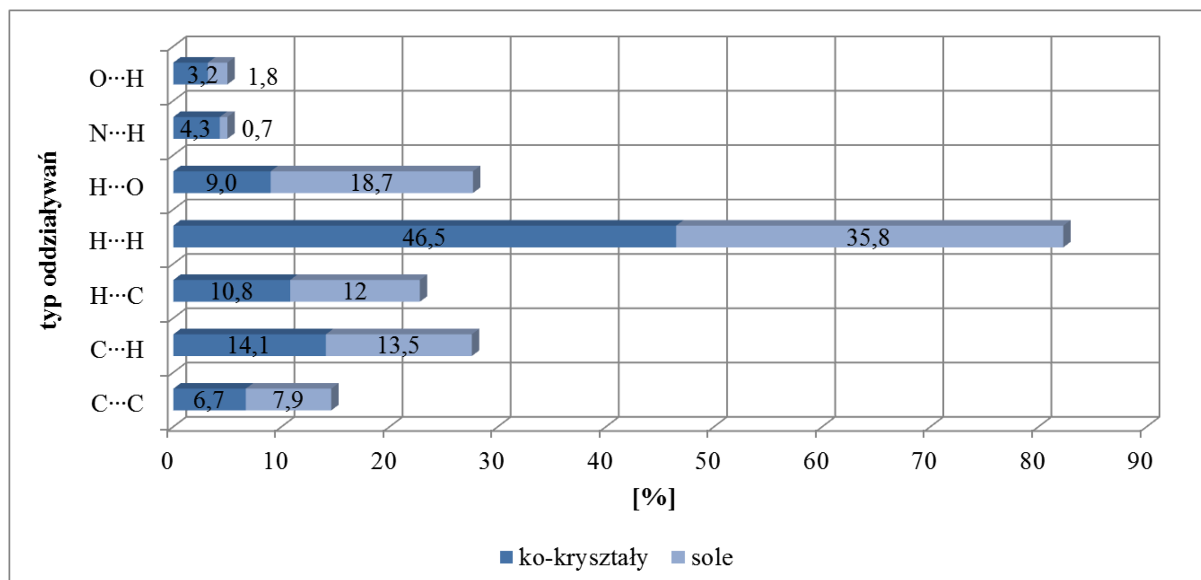
sól	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	N···H	O···H
BZF1oxac	16.4	5.1	9.2	27.8	31.1	0.0	2.0
BZF1malac	9.8	13.1	6.5	38.1	22.0	0.4	1.7
BZF1orotac	4.0	18.5	16.3	29.7	18.9	0.4	3.4
BZF1sach	12.0	10.0	15.7	29.6	17.7	0.7	1.3

Tabela 57. Udział procentowy najważniejszych rodzajów oddziaływań niekowalencyjnych wyznaczony dla kationów **[HBZF2]**$^+$ w solach

sól	C···C	C···H	H···C	H···H	H···O	N···H	O···H
BZF2oxac	3.2	15.5	12.3	39.9	20.7	0.4	1.9
BZF2orotac	12.4	5.1	4.6	47.7	18.9	0.6	2.2
BZF2pyrsac	10.4	13.5	13.5	38.7	17.2	0.8	1.2
BZF2acetr	7.7	10.6	8.0	38.8	15.8	1.2	1.5

Na wykresie przedstawione są uśrednione procentowe udziały oddziaływań dla analizowanych kryształów molekularnych (Rys. 44).

Największy średni udział procentowy wśród wszystkich oddziaływań między-cząsteczkowych mają kontakty H···H, co jest spójne z budową chemiczną cząsteczek (duże obszary fragmentów węglowodorowych). W przypadku ko-kryształów wynosi on 46.5%, natomiast w przypadku soli jest on mniejszy i wynosi 35.8% (Rys. 44). Wkład procentowy oddziaływań O-H···N_{pyr} jest większy w przypadku ko-kryształów, waha się w przedziale 3.3 - 5.7% (Tabela 54, 55) i zmniejsza się na rzecz oddziaływań $[N\text{-}H]^+\cdots O^-$ w strukturze krystalicznych soli (15.8% - 22.0%) (Tabela 56, 57). Średni udział procentowy oddziaływań H···O w ko-kryształach jest blisko dwukrotnie niższy w porównaniu do soli. W przypadku soli, ostre „wypustki” widoczne po lewej stronie odpowiadają oddziaływaniom H···O, natomiast w przypadku ko-kryształów, leżą po stronie prawej i odpowiadają oddziaływaniom typu N···H.



Rys. 44. Uśredniony procentowy udział wybranych oddziaływań niekowalencyjnych w badanych kompleksach molekularnych

Procentowe udziały kontaktów C···C są największe w przypadku występowania stakingu π–π układów aromatycznych i sięgają wartości 16.4% dla **BZF1oxac** (Tabela 56).

Analiza powierzchni Hirshfelda wykazała, że w strukturze badanych kryształów oddziaływania elektrostatyczne typu C···N, C···O, H···N, N···C, N···N, N···O, O···C, O···N oraz O···O nie mają istotnego znaczenia, a ich wkład procentowy nie przekracza 4% (Suplement S6 – str. 164-167).

14.1 Oddziaływania pomiędzy cząsteczkami ko-formera w ko-kryształach

Słabe oddziaływania typu C-H···O w strukturze ko-kryształów występują zarówno między cząsteczkami ko-formerów, jak również pomiędzy ko-formerem a wyjściową pochodną **BZF**. Pomimo tego, że są to oddziaływania słabej mocy, odgrywają istotną rolę w rozbudowywaniu trójwymiarowej sieci krystalicznej. Poza następującymi wyjątkami (**BZF1heksadienj**, **BZF2sucac**, **BZF2glutac**, **BZF2pyrcarbac**, **BZF2h4cynamj**, **BZF2h4cynamt**, **BZF1hydrch**, **BZF2hydrchn**), oddziaływania C-H···O występują wyłącznie pomiędzy cząsteczkami ko-formerów. Ich cząsteczki oddziałują ze sobą w zdecydowanej większości za pomocą cyklicznych jak i niecyklicznych motywów (Tabela 58), tworząc łańcuchy rozbudowywane wzdłuż najkrótszego parametru komórki elementarnej. W dwóch przypadkach (**BZF1heksadient**, **BZF2h3cynam**) powstają układy dwóch cząsteczek ko-formerów. Geometria oddziaływań niekowalencyjnych typu C-H···O dla układów supramolekularnych **BZF···ko-former**, znajduje się w uzupełnieniu do pracy [Suplement S5 – str. 157-161]. Geometria oddziaływań międzycząsteczkowych dla układów **ko-former···ko-former** została przedstawiona w Suplemencie [S5, str. 163].

Tabela 58. Motywy oddziaływań w układach **ko-former···ko-former** w ko-kryształach

ko-kryształ	oddziaływania C-H···O	graf
BZF1**malonac**		$R^2_2(8)$
BZF1**sucac**		$R^2_2(10)$
BZF1**fumac**		$R^2_2(8)$
BZF1**isopthac**		$C^1_1(6)$
BZF1**heksadient**		$R^1_2(6)$
BZF1**asac**		$R^1_2(6)$

BZF1**ibupr**		$R^{2}_{2}(9)$
BZF1**naprox**		$C^{1}_{1}(10)$
BZF1**barbac**		$C^{1}_{1}(6)$
BZF2**mesac**		$C^{1}_{1}(6)$
BZF2**meobac**		$R^{2}_{2}(9)$
BZF2**h3cynam**		$R^{1}_{2}(7)$
BZF2**fenpir**		$R^{2}_{2}(7)$
BZF2**ibupr**		$R^{1}_{2}(7)$

Tabela 59. Procentowy udział wybranych oddziaływań obliczony dla cząsteczek ko-formerów w ko-kryształach

ko-kryształ	ko-former	H···C	C···H	H···H	H···O	O···H	H···N
BZF1**malonac**	kwas malonowy	2.3	3.6	26.3	6.1	45.7	11.9
BZF1**sucac**	kwas bursztynowy (1-4)	2.7	2.7	36.6	5.9	37.1	11.3
	kwas bursztynowy (5-8)	3.2	1.2	34.6	5.9	36.6	10.1
BZF1**fumac**	kwas fumarowy	3.5	2	23.9	5.3	35.9	9.2
BZF1**isopthac**	kwas izoftalowy	0.5	16.8	39.3	2.8	30.1	6.4
BZF1**heksadienj**	kwas 2,4-heksadienowy	8.7	9.6	49.3	7.4	17.5	3.3
BZF1**heksadient**	kwas 2,4-heksadienowy (1-6)	8.4	12.2	50.2	5.4	19.1	3.7
	kwas 2,4-heksadienowy (7-12)	15.5	11.6	43.3	6.6	17.6	3.6
BZF1**asac**	kwas 4-aminosalicylowy	8.3	14.2	36.6	6.4	18.8	5
BZF1**ibupr**	ibuprofen	6.7	7.1	70.4	2.3	9.8	2.6
BZF1**naprox**	naproksen	11.7	15.3	47.6	6.6	13.6	3.2
BZF1**hydrchn**	hydrochinon	5.9	20.3	44.7	1.2	13.5	9.6
BZF1**barbac**	kwas barbiturowy	8.1	3.1	19.4	9.5	39.7	4.9
BZF2**sucac**	kwas bursztynowy	11.1	2	30.6	3	36.8	9.8
BZF2**fumac**	kwas fumarowy	5.1	1.7	27.4	1.1	38.1	8.2
BZF2**mesac**	kwas mezakonowy	0.8	10.4	42.5	3.7	35	7.6
BZF2**glutac**	kwas glutarowy (1-5)	8.1	1	40.5	4.5	32.1	8.7
	kwas glutarowy (6-10)	8.7	1.3	41.7	1.8	33.3	8
BZF2**meobac**	kwas 2-metoksybenzoesowy	10	16.4	43.4	6.5	19	3.1
BZF2**h3cynam**	kwas 3-hydroksycynamonowy	5.6	17	44.2	2.9	20.6	5.7
BZF2**h4cynamt**	kwas 4-hydroksycynamonowy (1-9)	2.1	16.5	49.6	0.3	19.2	6.5
	kwas 4-hydroksycynamonowy (9-18)	2.3	16.7	50.2	0.3	18.8	6.3
BZF2**h4cynamj**	kwas 4-hydroksycynamonowy (1-9)	2.4	17.6	49.8	0	18.9	6.2
	kwas 4-hydroksycynamonowy (9-18)	2.4	16.9	49.3	0.3	19.2	6.1
BZF2**fenpir**	kwas fenylopirogronowy	11.6	19.8	40.1	5	16.4	3.7
BZF2**pyrcarbac**	kwas 2-pirolokarboksylowy	4.3	11.8	43.4	6.5	19.3	4.7
BZF2**dhbac**	kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy	1.3	13.2	35.4	4.5	27.3	7.6
BZF2i**bupr**	ibuprofen	4.8	6.6	73.4	2.1	9.1	2.3
BZF2**hydrchn**	hydrochinon	0	18.3	54.6	0	16.7	10.3

Z Tabeli 59 wynika, że jeżeli w części symetrycznie niezależnej ko-kryształu występują dwie cząsteczki ko-formera, to udział procentowy oddziaływań niekowalencyjnych, w które są zaangażowane, jest porównywalny (np. **BZF1sucac**, **BZF2glutac**, **BZF2h4cynamj**). Największe różnice zaobserwowałam w przypadku ko-kryształu **BZF1heksadient**.

Podobnie jak w przypadku powierzchni Hirshfelda obliczonych dla pochodnych **BZF1** i **BZF2**, największy wkład w oddziaływania **ko-former···ko-former** mają kontakty H···H (19.4% - 73.4%) (Tabela 59). Ich udział maleje wraz z liczbą heteroatomów obecnych w cząsteczkach ko-formerów, stąd też najmniejsza ilość została zaobserwowana w ko-krysztale **BZF1barbac**, a największa w ko-kryształach **BZF1ibupr** oraz **BZF2ibupr**.

Wkład procentowy oddziaływań O···H oraz H···N w ko-kryształach jest największy, jeżeli ko-formery zawierają dwie grupy funkcyjne zaangażowane w tworzenie syntonów stabilizujących oddziaływanie z pochodnymi **BZF1** oraz **BZF2** (np. kwasy dikarboksylowe). Największe wartości są charakterystyczne dla ko-kryształów, w których występują cykliczne syntony pirydyna···kwas karboksylowy $R^2_2(7)$. Kiedy w sieci krystalicznej obecne są inne, współistniejące motywy strukturalne, takie jak grupa hydroksylowa···pirydyna $R^2_1(6)$, wkład oddziaływań O···H oraz H···N jest dwukrotnie mniejszy (np. **BZF2h3cynam**, **BZF2h4cynamt**, **BZF2h4cynamj**). W przypadku, gdy w tworzenie syntonów uwikłana jest tylko jedna grupa funkcyjna (np. związki monokarboksylowe), udział oddziaływań H···N nie przekracza 4% (Tabela 59).

14.3. Oddziaływania pomiędzy anionami ko-formera w solach

Słabe oddziaływania typu C-H···O tworzą się również pomiędzy anionami ko-formerów w strukturze krystalicznych soli (Tabela 60).

Tabela 60. Oddziaływania pomiędzy anionami **ko-former¯···ko-former¯** w solach

sól	oddziaływania C-H···O / C-H···N	graf
BZF1**malac**		$C^1_1(5)$
BZF1**sach**		$R^2_2(7)$, $C^1_1(7)$, $C^1_1(8)$
BZF2**pyrsac**		$C^1_1(7)$

Podobnie jak w przypadku ko-kryształów, pomiędzy anionami ko-formerów występują zarówno cykliczne, jak i łańcuchowe motywy oddziaływań. Ich geometria w układzie **ko-former¯···ko-former¯** jest zawarta w Suplemencie S5 – str. 162.

Tabela 61. Procentowy udział wybranych oddziaływań obliczony dla anionów ko-formerów w solach

sól	**ko-former**	**C···H**	**H···C**	**H···H**	**H···O**	**N···H**	**O···H**
BZF1**oxac**	kwas szczawiowy	6.5	3.7	0.0	5.0	0.0	68.2
BZF2**oxac**	kwas szczawiowy	3.9	1.2	6.0	4.8	0.0	71.8
BZF1**malac**	kwas maleinowy	6.2	5.5	20.6	6.9	0.0	46.4
BZF1**orotac**	kwas orotowy	11.0	2.8	15.4	9.6	3.8	39.3
BZF2**orotac**	kwas orotowy	6.6	7.2	17.3	2.1	6.0	46.1
BZF1**sach**	sacharyna	15.2	2.0	23.7	10.1	8.2	36.3
BZF2**pyrsac**	kwas pirydyno-3-sulfonowy	12.3	0.6	32.5	5.6	8.2	37.2
BZF2**acetr**	kwas 3-acetamido-2,4,6-trijodobenzoesowy	7.0	6.3	14.1	3.9	0.0	20.9

Dane zawarte w Tabeli 61 wskazują, iż w kryształach soli dominują oddziaływania O···H. Wkład oddziaływań H···H nie jest aż tak znaczący jak w przypadku ko-kryształów, a to ze względu na małą powierzchnię „hydrofobową” w anionach ko-formerów. Ponadto, w solach **BZF1orotac**, **BZF1sach** oraz **BZF2pyrsac** istotny wkład mają oddziaływania N···H, co jest związane z budową chemiczną ko-formera.

15. Widma w podczerwieni

Spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera w mojej pracy zastosowałam do potwierdzenia formy chemicznej nowo otrzymanych faz krystalicznych. Ta metoda analityczna jest używana rutynowo w laboratoriach przemysłu farmaceutycznego.

Dla każdej nowej fazy zestawiłam widma zarejestrowane dla związku wyjściowego **BZF1** lub **BZF2** (**kolor czarny**), ko-formera (**kolor czerwony**) oraz produktu syntezy (**kolor niebieski**) [Suplement S9 – str. 201]. Zmiany profili widm zarejestrowanych dla badanych faz wieloskładnikowych w odniesieniu do widm czystych związków świadczą o utworzeniu nowego produktu mikrokrystalicznego o innej strukturze.

Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, że w większości struktur krystalicznych (28 spośród 33), powstawaniu nowej fazy towarzyszy tworzenie oddziaływań niekowalencyjnych pomiędzy grupą karboksylową ko-formera (–COOH) oraz pierścieniem pirydyny związku wyjściowego użytego do syntezy. Biorąc pod uwagę kwasowy charakter grupy –COOH i zasadowy fragmentu pirydynowego, prawdopodobnym zjawiskiem mogło być utworzenie soli w wyniku transferu protonu.

Rozróżnienia ko-kryształów od soli dokonałam poprzez analizę położenia pasm rozciągających ν(C=O) i ν(C-O) w grupie karboksylowej ko-formerów, które na ogół pojawiają się w okolicach 1700 cm^{-1} oraz 1200 cm^{-1} i świadczą o obecności kwasu karboksylowego w strukturze krystalicznej w postaci obojętnej. W wyniku utworzenia soli, drgania pochodzące od anionu karboksylanowego $\nu(COO^-)$ są przesunięte w kierunku niższych wartości liczb falowych, odpowiednio $\nu^{as}(COO^-)$ 1670-1650 cm^{-1} oraz $\nu^{sym}(COO^-)$ 1420-1410 cm^{-1}.

Równie istotne są pasma pochodzące od nieprotonowanego pierścienia pirydyny, które typowo obserwowane są w następujących położeniach: 3250-3000 cm^{-1}, $\nu(C_{ar}\text{-}H)$; 1630-1620 cm^{-1}, $\nu^{as}(C{=}N)$; 1620-1600 cm^{-1}, $\nu^{sym}(C{=}N)$; 1610-1600, $\nu(C_{ar}{=}C_{ar})$. Pasma widoczne w pozycjach około 1270 cm^{-1} oraz 1050 cm^{-1} są związane z utworzeniem ładunku na atomie azotu pirydyny.

Na podstawie położenia wyżej opisanych pasm diagnostycznych mogę stwierdzić, że profile widm w podczerwieni oraz położenie pasm spektralnych są spójne ze strukturą molekularną badanych krystalicznych kompleksów molekularnych. A co najważniejsze, potwierdzają, że zastosowanie samej mechanochemii do syntezy kryształów jest efektywne i daje zaplanowane produkty.

Temperatury topnienia

Wstępna charakterystyka krystalicznych kompleksów molekularnych z wykorzystaniem metod analizy termicznej (DTG, DSC) pozwoliła na wyznaczenie temperatur topnienia badanych faz dwuskładnikowych (Tabele 62-66). Próbki były badane bezpośrednio po procesie mielenia. Jako temperaturę topnienia fazy stałej, przyjęłam punkt onsetowy endotermicznego piku na krzywej DSC [Suplement S10 – str. 233]

Większość badanych faz wykazuje temperaturę topnienia pośrednią, mieszczącą się w zakresie pomiędzy temperaturami topnienia poszczególnych składników. Są one zaznaczone w Tabelach 62-66 kolorem **zielonym**). W kilku przypadkach (**BZF2glutac**, **BZF2meobac**, **BZF2ibupr**, **BZF2asac**) punkt topnienia fazy dwuskładnikowej w zasadzie pokrywa się z temperaturą topnienia jednego ze składników, co utrudnia jednoznaczną interpretację uzyskanych wyników. Jednakże, poza solą **BZF2asac**, topnienie próbki następuje bez ubytku masy, a więc można przypuszczać, że oznaczona temperatura topnienia dotyczy fazy dwuskładnikowej.

Obraz krzywych DSC dla większości badanych faz krystalicznych jest dość charakterystyczny i przybiera postać wyraźnego piku o charakterze endotermicznym. Zdarza się, że topnienie przebiega z ubytkiem masy (**BZF1malonac**, **BZF1fumac**, **BZF1asac**, **BZF1sach**, **BZF2fumac**, **BZF2oxac**), co może wskazywać na dodatkowe zjawiska zachodzące podczas ogrzewania i topnienia próbki, jak np. dysocjacja związku. Krzywe DSC nielicznych faz krystalicznych (np. **BZF1malac**, **BZF1orotac**, **BZF2mesac**, **BZF2pyrsac**) charakteryzują się złożonym przebiegiem, a ich interpretacja może być niejednoznaczna.

Tabela 62. Temperatury topnienia [°C] związków wyjściowych **BZF1** i **BZF2**

BZF1	132.7
BZF2	104.6

Tabela 63. Temperatury topnienia [°C] ko-kryształów **BZF1·ko-former**

ko-kryształ	t.t.	t.t. ko-formera
BZF1malonac	147.3	134
BZF1sucac	165.9	184-187
BZF1fumac	182.9	298-300
BZF1isopthac	176.4/186.5	341-347
BZF1heksadient	97.3	132-136
BZF1asac	141.8	135-145
BZF1ibupr	89.5	75-78
BZF1naprox	128.0	152-154
BZF1hydrchn	143.8	171-175

Tabela 64. Temperatury topnienia [°C] soli **$[HBZF1]^+$·ko-former$^-$**

sól	t.t.	t.t. ko-formera
BZF1malac	148.5/173.5/181.6	131-139
BZF1orotac	122.7/250.6	345-346
BZF1sach	149.6	357

Tabela 65. Temperatury topnienia [°C] ko-kryształów **BZF2·ko-former**

ko-kryształ	t.t.	t.t. ko-formera
BZF2sucac	155.1	184-187
BZF2fumac	183.0	298-300
BZF2mesac	80.7/111.9/142.5/167.7	200-204
BZF2glutac	94.5	95-98
BZF2meobac	103.4	98-101
BZF2h3cynam	136.4	193-195
BZF2h4cynamj	145.9	214-222
BZF2fenpir	127.3	150-154
BZF2pyrcarbac	144.8	204-208
BZF2dhbac	201.5	234-238
BZF2ibupr	103.9	75-78
BZF2hydrchn	156.0	171-175

Tabela 66. Temperatury topnienia [°C] soli **$[HBZF2]^+$·ko-former$^-$**

sól	t.t.	t.t. ko-formera
BZF2oxac	193.2/213.5	189
BZF2asac	148.0	135-145
BZF2orotac	210.0/288.2	345-346
BZF2pyrsac	153.1	357
BZF2acetr	100.6/243.1	280-281 (rozkład związku)

16. Podsumowanie i wnioski

Przeprowadzone przeze mnie badania obejmowały opracowanie sposobu i warunków syntezy dwuskładnikowych krystalicznych kompleksów molekularnych dwu pochodnych pirydynobenzofuranu z wybranymi ko-formerami, określenie struktury krystalicznej otrzymanych faz, opis ich stereochemii i geometrii, a także identyfikację syntonów supramolekularnych i oddziaływań międzycząsteczkowych stabilizujących strukturę otrzymanych kryształów.

Związkami wyjściowymi do syntez były pochodne benzofuranu **BZF1** i **BZF2**, które otrzymałam w postaci monokryształów i określiłam ich strukturę. Jako ko-formery zastosowałam kwasy dikarboksylowe, wybrane związki monokarboksylowe oraz cztery inne ko-formery, nie zawierające grup karboksylowych.

W wyniku syntezy mechanochemicznej, a następnie procesu rekrystalizacji z roztworów, otrzymałam 31 nowych krystalicznych układów wieloskładnikowych, nieopisanych do tej pory w literaturze. W mojej pracy zastosowałam rentgenowską dyfrakcję proszkową oraz spektroskopię w podczerwieni w celu wstępnej identyfikacji nowootrzymanych faz. Dzięki zastosowaniu metod termoanalitycznych przeprowadziłam wstępne badania właściwości termicznych otrzymanych kryształów.

Strukturę krystaliczną nowych faz wyznaczyłam metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Dwadzieścia cztery otrzymane kompleksy można rozpatrywać jako ko-kryształy, a 8 jako krystaliczne sole, w których zachodzi proces przeniesienia protonu z grupy karboksylowej lub w przypadku soli **BZF2pyrsac** – sulfonowej, do grupy pirydylowej. Jedna z otrzymanych faz krystalicznych to solwat soli, zawierający w sieci kryształu cząsteczkę etanolu.

Uwzględniając naturę i strukturę chemiczną ko-formerów zawierających grupy karboksylowe, można było oszacować, że będą one oddziaływały głównie z atomem azotu w pierścieniu pirydyny pochodnych **BZF1** oraz **BZF2**. W podobny sposób zachowuje się kwas pirydyno-3-sulfonowy, który zamiast grupy karboksylowej zawiera grupę sulfonową. Najbardziej prawdopodobne było utworzenie krystalicznych kompleksów molekularnych o stechiometrii 2:1 ze związkami dikarboksylowymi lub zawierającymi dwie grupy funkcyjne oraz 1:1 ze związkami monokarboksylowymi. Sole zachowują stechiometrię składników w fazie stałej 1:1, ze względu na utworzenie ładunku na atomie azotu pirydyny pochodnej BZF. Z kolei stosunek stechiometryczny składników w solwacie soli wynosi 2:2:1.

W cząsteczkach ko-formerów dwufunkcyjnych, będących składnikami soli, deprotonacji ulega tylko jedna z grup funkcyjnych. Każda otrzymana sól zbudowana jest z kationu **[HBZF]**$^+$ oraz monoanionu ko-formera. Szczególnym przypadkiem jest sól **BZF2asac**, w której powstają dimeryczne kationy $[H(BZF2)_2]^+$ i monoaniony bis(4-aminosalicylanowe).

Otrzymane kompleksy molekularne poza trzema wyjątkami, (**BZF1naprox**, **BZF2meobac**, **BZF2h4cynamj**) krystalizują w centrosymetrycznych grupach przestrzennych.

Ko-formery o budowie symetrycznej zajmują w sieci kryształu pozycje szczególne, lokując się na osi dwukrotnej lub na środku symetrii.

W strukturze otrzymanych kompleksów molekularnych, cząsteczki obojętne oraz kationy związków wyjściowych mają dość sztywną strukturę, o czym świadczą wartości wybranych parametrów geometrycznych: długości wiązań kowalencyjnych C_{benz}-C_{benz}, C-O_{benz}, C_{pyr}-N_{pyr} oraz kątów walencyjnych C_{benz}-O_{benz}-C_{benz} i C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr}.

Długości wiązań C_{pyr}-N_{pyr} w obojętnych cząsteczkach i kationach związków wyjściowych mają porównywalne wartości. Natomiast zmierzone wartości kątów walencyjnych C_{pyr}-N_{pyr}-C_{pyr} w cząsteczkach związków **BZF** oraz C-O-C w cząsteczkach ko-formerów zawierających grupy –COOH mogą posłużyć jako parametry geometryczne rozróżniające ko-kryształy od soli.

Wartości zdefinowanego kąta torsyjnego O1-C2-C10-C4 opisują wzajemną orientację pierścieni furanu i pirydyny i świadczą o stopniu koplanarności tych fragmentów cząsteczek BZF.

Etylowy podstawnik w serii ko-kryształów i soli z BZF2 wykazuje zmienne położenie, a wartości obserwowanych kątów torsyjnych obejmują pełny zakres koła konformacyjnego.

Motywem oddziaływań stabilizującym układ **BZF···ko-former** w większości ko-kryształów jest cykliczny heterosynton pirydyna···kwas karboksylowy ($R^2_2(7)$), stabilizowany przez dwa wiązania wodorowe O-H···N_{pyr} i C-H···O.

Zasadniczo wiązania wodorowe O-H···N_{pyr} są fragmentem płaskiego syntonu $R_2^2(7)$, jednakże w kilku przypadkach skręcenie płaszczyzn grupy karboksylowej ko-formera względem pierścienia aromatycznego pirydyny jest na tyle silne, że wiązaniu temu nie towarzyszy słabsze oddziaływanie C-H···O. Te wiązania wodorowe mogą występować samodzielnie lub mogą towarzyszyć im inne motywy, takie jak $R^2_1(6)$ w przypadku występowania dodatkowych grup funkcyjnych.

Powtarzającym się i przeważającym typem asocjatów cząsteczkowych jest heterotrimer, który składa się z jednej cząsteczki ko-formera i dwóch cząsteczek pochodnej **BZF**. Jeżeli ko-former oddziałuje z pochodną benzofuranu za pomocą jednej grupy funkcyjnej, powstają dimery cząsteczek. W badanych układach wieloskładnikowych napotkałam także tetramery oraz w jednym przypadku heksamer.

Rentgenowska dyfrakcja proszkowa jest użyteczną metodą służącą do badań produktów syntezy mechanochemicznej oraz ich wstępnej identyfikacji. Zgodność fazową obrazów dyfrakcyjnych produktów po mieleniu oraz uzyskanych w wyniku rekrystalizacji stwierdziłam w 11 przypadkach, a w 4 – potwierdziłam zgodność w pewnych zakresach kątowych 2θ. W pozostałych układach po mieleniu prawdopodobne jest powstawanie faz metastabilnych o innej strukturze niż otrzymanych jako produkty monokrystaliczne.

Porównanie położenia wybranych pasm diagnostycznych na widmach w podczerwieni pozwoliło na stwierdzenie, że profile widm oraz położenie pasm spektralnych są spójne ze strukturą molekularną badanych krystalicznych kompleksów molekularnych.

Wstępne wyniki otrzymane za pomocą analizy termicznej (TG, DSC) pozwoliły na wyznaczenie temperatur topnienia badanych faz dwuskładnikowych oraz na wstępne rozpoznanie ich zachowania termicznego.

18. Spis literatury

Aakeröy C. B., Fasulo M. E., Desper J. (2007) *Cocrystal or salt: does it really matter?* **Molecular Pharmaceutics**, **4**; 317-322. [DOI: 10.1021/mp060126o]

Aakeröy C. B., Salmon D. J. (2005) *Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility*. **Crystal Engineering Communications**, **7**; 439-448. [DOI: 10.1039/B505883J]

Aakeröy C. B., Forbes S., Desper J. (2009) *Using cocrystals to systematically modulate aqueous solubility and melting behavior of an anticancer drug*. **Journal of the American Chemical Society**, **131**; 17048-17049. [DOI: 10.1021/ja907674c]

Aakeröy C. B., Wijethunga T. K., Desper J. (2014) *The structural landscape of heteroaryl-2-imidazoles: competing halogen- and hydrogen-bond interactions.* **Crystal Engineering Communications**, **16**; 7218-7225. [DOI: 10.1039/C4CE00803K]

Aitipamula S., Chow P. S., Tan R. B. H. (2009) *Dimorphs of a 1:1 cocrystal of ethenzamide and saccharin: solid-state grinding methods result in metastable polymorph*. **Crystal Engineering Communications**, **11**; 889-895. [DOI: 10.1039/B821373A]

Aitipamula S., Banerjee R., Bansal A. K., Biradha K., Cheney M. L., Choudhury A. R., Desiraju G. R., Dikundwar A. G., Dubey R., Duggirala N., Ghogale P. P., Ghosh S., Goswami P. K., Goud N. R., Jetti R. R., Karpinski P., Kaushik P., Kumar D., Kumar V., Moulton B., Mukherjee A., Mukherjee G., Myerson A. S., Puri V., Ramanan A., Rajamannar T., Reddy M. C., Rodriguez-Hornedo N., Rogers R. D., Guru Row T. N., Sanphui T., Shan N., Shete G., Singh A., Sun C. C., Swift J. A., Thaimattam R., Thakur T. S., Thaper R. K., Thomas S. P., Tothadi S., Vangala V. R., Variankaval N., Vishweshwar P., Weyna D. R., Zaworotko M. J. (2012) *Polymorphs, salts and cocrystals: What's in a name?* **Crystal Growth and Design**, **12**; 2147-2152. [DOI: 10.1021/cg3002948]

Alhalaweh A., Kaialy W., Buckton G., Gill H., Nokhodchi A., Velaga P. S. (2013) *Theophylline cocrystals prepared by spray drying; physicochemical properties and aerosolization performance*. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, **14**; 265-276. [DOI: 10.1208/s12249-012-9883-3]

Almarsson Ö., Zaworotko M. J. (2004) *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?* **Chemical Communications, 17**; 1889-1896. [DOI: 10.1039/b402150a]

Arunan E., Desiraju G. R., Klein R. A., Sadlej J., Scheiner S., Alkorta I., Clary D. C., Crabtree R. H., Dannenberg J. J., Hobza P., Kjaergaard H. G., Legon A., Mennucci B., Nesbitt D. J. (2011) *Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011*. **Pure and Applied Chemistry**, **83**; 1637-1641. [DOI:10.1351/PAC-REC-10-01-02]

Baig N. R. B., Varma R. S. (2012) *Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis.* **Chemical Society Reviews**, **41**; 1559-1584. [DOI: 10.1039/C1CS15204A]

Balaz P. (2008) Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 1-17.

Baumgartner L., Sosa S., Atanasov A. G., Bodensieck A., Fakhrudin N., Bauer J., Favero G. D., Ponti C., Heiss E. H., Schwaiger S., Ladurner A., Widowitz U., Loggia R. D., Rollinger J. M., Werz O., Bauer R., Dirsch V. M., Tubaro A., Stuppner H. (2011) *Lignan derivatives from Krameria lappacea roots inhibit acute inflammation in vivo and pro-inflammatory mediators in vitro.* **Journal of Natural Products**, **74**; 1779-1796. [DOI: 10.1021/np200343t]

Bazzicalupi C., Dapporto P. (2004) *Conformational and database study on the intramolecular CH...π aromatic bond and its possible influence on the stereochemistry of polypeptide chains*. **Structural Chemistry**, **15**; 259-268. [DOI: 10.1023/B:STUC.0000026740.56842.27]

Bernstein J., David R. E., Shimoni L., Chang N.-L. (1995) *Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals*. **Angewandte Chemie International Edition**, **34**; 1555-1573. [DOI: 10.1002/anie.199515551]

Bhogala B. R., Basavoju S., Nangia A. (2005) *Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4'-bipyridines and isonicotinamide. From binary to ternary cocrystals.* **Crystal Engineering Communications**, **7**; 551-562. [DOI: 10.1039/B509162D]

Bhogala B. R., Nangia A. (2008) *Ternary and quaternary co-crystals of 1,3-cis,5-cis-cyclohexanetricarboxylic acid and 4,4'-bipyridines.* **New Journal of Chemistry**, **32**; 800-807. [DOI: 10.1039/B800293B]

Bielański A. (2005) Podstawy chemii nieorganicznej. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa; 196-199.

Blagden N., de Matas M., Gavan P. T., York P. (2007) *Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates.* **Advanced Drug Delivery Reviews**, **59**; 617-630. [DOI:10.1016/j.addr.2007.05.011]

Bond A. D. (2007) *What is a co-crystal?* **Crystal Engineering Communications**, **9**; 833-834. [DOI: 10.1039/B708112J]

Bond A. D. (2011) *Fundamental aspects of salts and co-crystals.* **RSC Drug Discovery Series**, **16**; 9-28.

Bowmaker G. A. (2013) *Solvent-assisted mechanochemistry*. **Chemical Communica-tions**, **49**; 334-348. [DOI: 10.1039/c2cc35694e]

Braga D., Giaffreda S. L., Rubini K., Grepioni F., Chierotti M. R., Gobetto R. (2007) *Making crystals from crystals: three solvent-free routes to the hydrogen bonded co-crystal between 1,1'-di-pyridyl-ferrocene and anthranilic acid*. **Crystal Engineering Communications**, **9**; 39-45. [DOI: 10.1039/B613569B]

Braga D., Grepioni F., Lampronti G. J., Maini L., Turrina A. (2011) *Ionic co-crystals of organic molecules with metal halides: a new prospect in the solid formulation of active pharmaceutical ingredients.* **Crystal Growth and Design**, **11**; 5621-5627. [DOI: 10.1021/cg201177p]

Braga D., Grepioni F., Maini L., Capucci D., Nanna S., Wouters J., Aerts L., Quéré L. (2012) *Combining piracetam and lithium salts: ionic co-crystals and co-drugs?* **Chemical Communications**, **48**; 8219-8221. [DOI: 10.1039/c2cc33855f]

Brandão F. C., Tagiari M. P., Silva M. A. S., Berti L. F., Stulzer H. K. (2008) *Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control: physical-chemical characterization and quality control of spironolactone raw material samples*. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, **42**; 368–376. [DOI: 10.1007/s11094-008-0129-3]

Brittain H. G. (2012) *Cocrystal systems of pharmaceutical interest*: 2010. **Crystal Growth and Design**, **12**; 1046-1054. [DOI: 10.1021/cg201510n]

Caira M. (1992) *Molecular complexes of sulfonamides. 2.1:1 complexes between drug molecules: sulfadimidine-acetylsalicylic acid and sulfadimidine-4-aminosalicylic acid.* **Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research**, **22**; 193-200. [DOI: 10.1007/BF01186256]

Camm A. J., Lip G. Y. H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S. H., Hindricks G., Kirchhof P. (2012) *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. **European Heart Journal**, **33**; 2719–1747. [DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253]

Chen L., Okuda T., Lu X. Y., Chan H. K. (2016) *Amorphous powders for inhalation drug delivery*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **100**; 102-115. [DOI: 10.1016/j.addr .2016.01.002]

Cherukuvada S., Kaur R., Guru Row T.N. (2016) *Co-crystallization and small molecule crystal form diversity: from pharmaceutical to materials applications*. **Crystal Engineering Communications**, **18**; 8528-8555. [DOI: 10.1039/C6CE01835A]

Childs S. L., Stahly G. P., Park A. (2007) *The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state*. **Molecular Pharmaceutics**, **4**; 323-338. [DOI: 10.1021/mp0601345]

Childs S. L., Hardcastle K. I. (2007) *Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids.* ***Crystal*** **Growth and Design**, **7**; 1291-1304. [DOI: 10.1021/cg060742p]

Chitra R., Roussel P., Capet F., Abraham B. J., Choudhury R. R. (2012) *Molecular interactions in 2-aminopyridinium malonate*. **Journal of Structural Chemistry**, **53**; 354-360. [DOI: 10.1134/S0022476612020217]

Chun N. H., Wang I. C., Lee M. J., Jung Y. T., Lee S., Kim W. S., Choi G. J. (2013) *Characteristics of indomethacin-saccharin co-crystals prepared by anti-solvent crystallization process*. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, **85**; 854-861. [DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.02.007]

Corpinot M. K., Bucar D.-K. (2019) *A practical guide to the design of molecular crystals.* **Crystal Growth and Design**, **19**; 1426-1453. [DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00972]

Cruz-Cabeza A. J. (2012) *Acid–base crystalline complexes and the pKa rule.* **Crystal Engineering Communications**, **14**; 6362-6365. [DOI: 10.1039/C2CE26055G]

CrysAlisPro (2014) Agilent Technologies, Ver. 1.171.37.34

CrysAlisPro (2015) Rigaku Oxford Diffraction, Ver. 1.171.39.27b

CSD; (2016) Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C. *The Cambridge Structural Database*. **Acta Crystallographica**, **B72**; 171-179. [DOI: 10.1107/S2052520616003954] Ver. 5.40 (2019)

Desiraju G. R. (1995) *Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis*. **Angewandte Chemie International Edition**, **34**; 2311-2327. [DOI: 10.1002/anie.199523111]

Desiraju G. R. (1996) *The C−H···O hydrogen bond: structural implications and supramolecular design*. **Accounts of Chemical Research**, **29**; 441-449. [DOI: 10.1021/ar950135n]

Desiraju G. R. (2003) *Crystal and co-crystal*. **Crystal Engineering Communications**, **5**; 466-467. [DOI:10.1039/B313552G]

Desiraju G. R. (2007) *Crystal engineering: A holistic view.* **Angewandte Chemie International Edition**, **46**; 8342-8356. [DOI: 10.1002/anie.200700534]

Desiraju G. (2010) *Crystal engineering: A brief overview*. **Indian Academy of Sciences**, **122**; 667-675. [DOI: 10.1007/s12039-010-0055-2]

Desiraju G. R., Steiner T. (1999) The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology. Oxford University Press, New York; 1-21; 323-338. [DOI: 10.1021/ja0047368]

Do J.-L., Friscic T. (2017) *Mechanochemistry: A force of synthesis*. **ACS Central Science**, **3**; 13-19. [DOI: 10.1021/acscentsci.6b00277]

Douroumis D., Ross S. A., Nokhodchi A. (2017) *Advanced methodologies for cocrystal synthesis*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **117**; 178-195. [DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.008]

Duggirala N. K., Perry M. L., Almarsson Ö., Zaworotko M. J. (2016) *Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines*. **Chemical Communications**, **52**; 640-655. [DOI: 10.1039/c5cc08216a]

Dunitz J. D. (2003) *Crystal and co-crystal: A second opinion*. **Crystal Engineering Communications**, **5**; 506. [DOI:10.1039/B315687G]

Eddleston M. D., Patel B., Day G. M., Jones W. (2013) *Cocrystallization by freeze-drying: preparation of novel multicomponent crystal forms.* **Crystal Growth and Design**, **13**; 4599-4606. [DOI: 10.1021/cg401179s]

Etter M. C., Urbanczyk-Lipkowska Z., Zia-Ebrahimi M., Panunto T. W. (1990a) *Hydrogen bond-directed cocrystallization and molecular recognition properties of diarylureas*. **Journal of the American Chemical Society**, **112**; 8415-8426. [DOI: 10.1021/ja00179a028]

Etter M. C., MacDonald J. C., Bernstein J. (1990b) *Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals.* **Acta Crystallographica**, **B46**; 256-262. [DOI: 10.1107/S 0108768189012929]

Etter M. C. (1991) *Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry.* **Journal of Physical Chemistry**, **95**; 4601-4610. [DOI: 10.1021/j100165a007]

Fábián L. (2009) *Cambridge Structural Database analysis of molecular complementarity in cocrystals*. **Crystal Growth and Design**, **9**; 1436-1443. [DOI: 10.1021/cg800861m]

Farrugia L. J. (2012) *WinGX* and *ORTEP for Windows*: *An update*. **Journal of Applied Crystallography**, **45**; 849-854. Ver. 2018.3 [DOI: 0021889812029111]

FDA (2016) *Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals*, Guidance for industry. https://www.fda.gov/media/99917/download

Feng Y., Dang L., Wei H. (2012) *Analyzing solution complexation of cocrystals by mathematic models and in-situ ATR-FTIR spectroscopy.* **Crystal Growth and Design**, **12**; 2068-2078. [DOI: 10.1021/cg300040n]

Findorkova L., Gyoryova K., Hudecova D., Mudronov D., Kovarova J., Homzova K., Nour El-Dien F. A. (2013) *Thermal decomposition study and biological characterization of zinc(II) 2-chlorobenzoate complexes with bioactive ligands*. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **111**; 1771-1781. [DOI: 10.1007/s10973-012-2275-9]

Fleischman S. G., Kuduva S. S., McMahon J. A., Moulton B., Walsh R. D. B., Rodríguez-Hornedo N., Zaworotko M. J. (2003) *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine*. **Crystal Growth and Design**, **3**; 909-919. [DOI: 10.1021/cg034035x]

Follonier N., Doelker E., Cole T. (1994) *Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polimer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, **20**; 1323-1339. [DOI: 10.3109/03639049409038373]

Friščić T., Jones W. (2009) *Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding*. **Crystal Growth and Design**, **9**; 1621-1637. [DOI: 10.1021/cg800764n]

Friščić T., Jones W. (2010) *Benefits of cocrystalisation in pharmaceutical material science: an update*. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, **62**; 1547-1559. [DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01133.x]

Friščić T., Mottillo C., Titi M. H. (2019) *Mechanochemistry for synthesis*. **Angewandte Chemie International Edition**, **58**; 3285-3299. [DOI: 10.1002/anie.201906755].

Giron D. (2002) *Application of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry*. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **68**; 335–357. [DOI: 10.1023/A:1016015113795]

Glusker J. P., Trueblood K. N. (1977) Zarys rentgenografii kryształów. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa; 17-44.

Goyal S., Thorson M. R., Zhang G. G. Z., Gong Y., Kenis P. J. A. (2012) *Microfluidic approach to crystal screening of pharmaceutical parent compounds*. **Crystal Growth and Design**, **12**; 6023-6034. [DOI: 10.1021/cg3011212]

Grepioni F., Braga D., Wouters J. (2014) *Ionic co-crystals of racetams: Solid-state properties enhancement of neutral active pharmaceutical ingredients via addition of Mg^{2+} and Ca^{2+} chlorides*. **Crystal Engineering Communications**, **16**; 5887-5896. [DOI: 10.1039/c4ce00409d]

Grothe E., Meekes H., Vlieg E., Horst J. H., Gelder R. (2016) *Solvates, salts and cocrystals: a proposal for a feasible classification system*. **Crystal Growth and Design**, **16**; 3237-3243. [DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00200]

Haines P. J. (2012) Thermal Methods of Analysis: Principles, Applications and Problems. Springer Science & Bussiness Media, 68-84.

Hantzsch A. (1910) *Über die Isomerie-Gleichgewichte des Acetesiggesters und die Sogen. Isorrghopesis seiner Salze*. **European Journal of Inorganic Chemistry**, **43**; 3049-3076.

Hasa D., Jones W. (2017) *Screening for new pharmaceutical solid forms using mechano-chemistry: A practical guide*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **117**; 147-161. [DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.001]

Hejchman E., Ostrowska K., Grzeszczuk D., Kruk N. (2013) *Leki benzofuranowe*. **Farmacja Współczesna**, **6**; 72-79. [DOI: 10.1002/14651858]

Hemamalini M., Loh W.-S., Quah C. K., Fun H-K. (2014) *Investigation of supramolecular synthons and structural characterisation of aminopyridine-carboxylic acid derivatives*. **Chemistry Central Journal**, **8**; 31-46. [DOI: 10.1186/1752-153X-8-31]

Heyden Chem. Fab. (1935) *Verfahren zur Darstellung eines Gemisches zweier 2-Oxydiphenyl-äther-carbonsäuren*. Patent szwajcarski, CH178945(A)

Hiendrawan S., Veriansyah B., Widjojokusumo E., Soewandhi S. N., Wikarsa S., Tjandrawinata R. R. (2016) *Psychicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid*. **International Journal of Pharmaceutics**, **497**; 106-113. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.001]

Höhne G. W. H., Hemminger W. F., Flammershein H.-J. (1996) Theoretical fundamentals of differential scanning calorimetries. Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin, Heidelberg; 31-63.

Horst J. H., Deij M. A., Cains P. W. (2009) *Discovering new co-crystals*. **Crystal Growth and Design**, **9**; 1531-1537. [DOI: 10.1021/cg801200h]

Hunter C. A., Sanders J. K. (1990) *The nature of π-π interactions*. **Journal of American Chemical Society**, **112**; 5525–5534. [DOI: 10.1021/ja00170a016]

Huyskens P. L., Luck W. A. P., Zeegers-Huyskens T. (1991) Intermolecular Forces. An Introduction to Modern Methods and Results, Springer, Berlin, Heidelberg; 451-458.

Imai Y., Tajima N., Sato T., Kuroda R. (2002) *Molecular recognition in solid-state crystallization: colored chiral adduct formation of 1,1-bi-2-naphtol derivatives and benzoquinone with a third component*. **Chirality**, **14**; 604-609. [DOI: 10.1002/chir.10098]

James S. L., Friščić T. (2013) *Mechanochemistry: A web themed issue*. **Chemical Communications**, **49**; 5349-5350. [DOI: 10.1039/c3cc90136j]

James S. L., Adams C. J., Bolm C., Braga D., Collier P., Friščić T., Grepioni F., Harris D. M. K., Hyett G., Jones W., Krebs A., Mack J., Maini L., Orpen A. G., Parkin I. P., Shearouse W. C., Steed J. W., Waddell D. C. (2012) *Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis.* **Chemical Social Review**, **41**; 413-447. [DOI: 10.1039/c1cs15171a]

Janiak C. (2000) *A critical account on π–π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands.* **Journal of Chemical Society**, **21**; 3885-3896. [DOI: 10.1039/B003010O]

Jayasankar A. (2008) *Understanding the mechanisms, thermodynamics and kinetics of cocrystallization to control phase transformations.* PhD Dissertation. University of Michigan.

Jayasankar A., Samwangthanaroj A., Shao Z. J., Rodríguez-Hornedo N. (2006) *Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase*. **Pharmaceutical Research**, **23**; 2381-2392. [DOI: 10.1007/s11095-006-9110-6]

Jefferey G. A. (1997) An Introduction to Hydrogen Bonding. Oxford University Press, New York, Oxford.

Jones W., Motherwell S. W. D., Trask A. V. (2006) *Pharmaceutical cocrystals: An emerging approach to physical property enhancement*. **Pharmaceutical Materials Science**, **31**; 875-879. [DOI: 10.1557/mrs2006.206]

Karagianni A., Malamatari M., Kachrimanis K. (2018) *Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs*. **Pharmaceutics**, **10**; 1-30. [DOI: 10.3390/pharmaceutics10010018]

Karki S., Friščić T., László F., Jones W. (2010) *New solid forms of artemisinin obtained through cocrystallisation*. **Crystal Engineering Communications**, **12**; 4038-4041. [DOI: 10.1039/ C0CE00428F]

Khanam H., Shamsuzzaman (2015) *Bioactive benzofuran derivatives: A review*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **97**; 483-504. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.11.039]

Kuminek G., Cao F., de Oliveira da Rocha A. B., Gonçalves Cardoso S., Rodríguez-Hornedo N. (2016) *Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **101**; 143-166. [DOI: 10.1021/cg900129f].

Lara-Ochoa F., Espinosa-Perez G. (2007) *Cocrystal definitions*. **Supramolecular Chemistry**, **19**; 553-557. [DOI:10.1080/10610270701501652]

Latimer W. M., Rodebush W. H. (1920) *Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence*. **Journal of American Chemical Society**, **42**; 1419-1433. [DOI: 10.1021/ja01452a015]

Li S., Yu T., Tian Y., McCoy C. P., Jones D. S., Andrews G. P. (2016) *Mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystals suspensions via hot melt extrusion: feasibility studies and physicochemical characterization*. **Molecular Pharmacology**, **13**; 3054-3068. [DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00134]

Ling A. R., Baker J. L. (1893) *Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone*. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, **63**; 1314-1327.

Liu Y., Kubo M., Fukuyama Y. (2012) *Nerve growth factor-potentiating benzofuran derivatives from the medicinal fungus Phellinus ribis*. **Journal of Natural Products**, **75**; 2152-2157. [DOI: 10.1021/np300566y]

Lutz H. D., Jung C., Mörtel R., Jacobs H. (1998) *Hydrogen bonding in solid hydroxides with strongly polarising metal ions, β-$Be(OH)_2$ and γ-$Zn(OH)_2$*. **Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, **54**; 893-901. [DOI: 10.1016/S1386-1425(98)00017-1]

Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A. (2008) *Mercury CSD 2.0. New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures*. **Journal of Applied Crystallography**, **41**; 466-470. [DOI: 10.1107/S0021889807067908]

Malamatari M., Ross S. A., Douroumis D., Velaga S. P. (2017) *Experimental cocrystal screening and solution-based scale up cocrystallization methods*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **117**; 162-177. [DOI: 10.1016/j.addr.2017.08.006]

McCusker L. B., von Dreele R. B., Cox D. E., Louer D., Scardi P. (1999) *Rietveld refinement guidelines*. **Journal of Applied Crystallography**, **32**; 36-50. [DOI:10.1107/S0021889898009856]

McNaught A. D, Wilkinson A. (1997) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 340-378.

Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A. (2008) *Mercury CSD 2.0. New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures* **Journal of Applied Crystallography**, **41**; 466-470. [DOI: 10.1107/S0021889807067908]

Merluzzi V. J., Adams J. (1995) The Search for Anti-Inflammatory Drugs. Case Histories from Concept to Clinics, Birkhauser, Berlin; 144.

Mishra M. K., Ramamurty U., Desiraju G. R. (2015) *Solid solution hardening of molecular crystals: Tautomeric polymorphs of omeprazole*. **Journal of American Chemical Society**, **137**; 1794–1797. [DOI: 10.1021/ja512817f]

Mohammad M. A., Velaga S., Alhalaweh A. (2011) *Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation*. **International Journal of Pharmaceutics**, **407**; 63-71. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.030]

Mohammadi M., Viger J. F., Kumar P., Barriault D., Bolin J. T., Sylvestre M. (2011) *Crystal structure of biphenyl dioxygenase variant RR41 with dibenzofuran*. **Journal of Biological Chemistry**, **268**; 27612-27621. [DOI: 10.1074/jbc.M111.255174]

Morton A., Matthews B. W. (1995) *Specificity of ligand binding in a buried non-polar cavity of T4 lysozyme: linkage of dynamics and structural plasticity.* **Biochemistry**, **34**; 8576-8588. [DOI: /10.1021/bi00027a007]

Mukherjee A., Tothadi S., Chakraborty S., Ganguly S., Desiraju G. R. (2013) *Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study*. **Crystal Engineering Communications**, **15**; 4640-4654. [DOI: 10.1039/C3CE40286J]

Nagar S., Das S., Islam M. A., Mukherjee A. (2009) *Pharmacophore searching of benzofuran derivatives for selective CYP19 aromatase inhibition*. **Letters in Drug Design & Discovery**, **6**; 38-45. [DOI: 10.2174/157018009787158607]

Najar A. A., Azim Y. (2014) *Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of crystals engineering*. **Journal of the Indian Institute of Science**, **94**; 46-67.

Nangia A. K., Desiraju G. R. (2019) *Crystal Engineering: An outlook for the future*. **Angewandte Chemie International Edition**, **58**; 4100-4107. [DOI: 10.1002/anie.201811313]

Nishio M. (2004) *CH…π hydrogen bonds in crystals*. **Crystal Engineering Communications**, **6**; 130-158. [DOI: 10.1039/B313104A]

Olejniczak A., Burzyńska-Pędziwiatr I. (2007) *Karborany jako lipofilowe farmakofory*. **Wiadomości Chemiczne**, **61**; 567-589.

Pando C., Cabanas A., Cuadra I. A. (2016) *Preparation of pharmaceutical co-crystals through sustainable processes using supercritical carbon dioxide: a review*. **Royal Society of Chemistry Advances**, **6**; 71134-71150. [DOI: 10.1039/C6RA10917A]

Panunto T. W., Etter M. C. (1988) *1,3-Bis(m-nitrophenyl)urea: An exceptionally Good Complexing Agent for Proton Acceptors*. **Journal of American Chemical Society**, **110**; 5896-5897. [DOI: 10.1021/ja00225a049]

Patil A. O., Curtin D. Y., Paul I. C. (1984) *Solid-state formation of quinhydrones from their components. Use of solid-solid reactions to prepare compounds not accessible from solution*. **Journal of American Chemical Society**, **106**; 348-353. [DOI: 10.1021/ja00326a020]

Pauling L. (1935) *The Structure and Entropy of Ice and of Other Crystals with Some Randomness of Atomic Arrangement.* **Journal of American Chemical Society**, **57**; 2680-2684. [DOI: DOI.org/10.1021/ja01315a102]

Pepinsky R. (1955) *Crystal engineering - new concept in crystallography*. **Physical Review**, **100**; 971.

Pfeiffer P. (1922) Organische Molekülverbindungen, Stuttgart.

Pimentel G. C., McClellan A. D. (1960) The hydrogen bond. W. H. Freeman and Co., San Francisco, CA; 44-129.

Pindelska E., Sokal A., Kołodziejski W. (2017) *Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **117**; 111-146. [DOI: 10.1016/j.addr.2017.09.014]

Qiao N., Li M., Schlindwein W., Malek N., Davies A., Trappitt G. (2011) *Pharmaceutical cocrystals: an overview*. **International Journal of Pharmaceutics**, **419**; 1-11. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037]

Radadiya A., Shah A. (2015) *Bioactive benzofuran derivatives: An insight on lead developments, radioligands and advances of the last decade.* **European Journal of Medicinal Chemistry**, **97**; 356-376. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.01.021]

Ragasa C. Y., Hofileña J. G., Rideout J. A. (2002) *New furanoid diterpenes from Caesalpinia pulcherrima.* **Journal of Natural Products**, **65**; 1107-1110. [DOI: 10.1021/np0201523]

Robertson C. C., Wright J. S., Carrington E. J., Perutz, R. N., Hunter C. A., Brammer L. (2017) *Hydrogen bonding vs. halogen bonding: The solvent decides*. **Chemical Science**, **8**; 5392-5398. [DOI: 10.1039/C7SC01801K]

Sakurai T. (1968) *On the refinement of the crystal structures of phenoquinone and monoclinic quinhydrone.* **Acta Crystallographica**, **B24**; 403-412. [DOI: 10.1107/S0567740868002451]

Samie A., Desiraju G. R., Banik M. (2017) *Salts and cocrystals of antidiabetic drugs gliclazide, tolbutamide and glipzide: solubility enhancements through drug-coformer interactions.* **Crystal Growth and Design**, **17**; 2406-2417. [DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01804]

Sarma B., Chen J., Hsi H.-Y., Myerson A. S. (2011) *Solid forms of pharmaceuticals: Polymorphs, salts and cocrystals*. **Korean Journal of Chemical Engineering**, **28**; 315-322. [DOI: 10.1007/s11814-010-0520-0]

Schmidt G. M. J. (1971) *Photodimerization in the solid state*. **Pure and Applied Chemistry**, **27**; 647-678. [DOI: 10.1351/pac197127040647]

Schultheiss N., Newman A. (2009) *Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties*. **Crystal Growth and Design**, **9**; 2950-2967 [DOI:10.1021/cg900129f].

Sekhon B. S. (2009) *Pharmaceutical co-crystals – A review.* **ARS Pharmaceutica**, **50**; 99-117.

Sekhon B. S. (2013) *Pharmaceutical co-crystals – An update.* **International Bulletin of Drug Research**, **1**; 24-39.

Serajuddin A. T. (2007) *Salt formation to improve drug solubility*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **59**; 603-616. [DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.010]

Shan N., Zaworotko M. J. (2008) *The role of cocrystals in pharmaceutical science*. **Drug Discovery Today**, **13**; 440-446. [DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.004]

Sheldrick G. M. (2008) *A short history of SHELX*. **Acta Crystallographica**, **A64**; 112–122. [10.1107/S0108767307043930]

Sheldrick G. M. (2015) *Crystal structure refinement with SHELXL*. **Acta Crystallographica**, **C71**; 3-8. [10.1107/S2053229614024218]

Shikhar A., Gupta S., Bommana M. M., Squillante E. (2011) *Formulation development of carbamazepine – nicotinamide co-crystals complexed with γ-cyclodextrin using supercritical fluid proces*. **Journal of Supercritical Fluids**, **55**; 1070-1078. [DOI: 10.1016/ j.supflu.2010.09.009]

Simek M., Grunvaldova V., Kratochvil B. (2016) *Hot-stage microscopy for determination of API fragmentation: Comparison with other methods*. **Pharmaceutical Development and Technology**, **21**; 583-589. [DOI: 10.3109/10837450.2015.1026608]

Soldatov D. V., Terekhova I. S. (2005) *Supramolecular chemistry and crystal engineering*. **Journal of Structural Chemistry**, **46**; S1-S8. [DOI: 10.1007/s10947-006-0143-9]

Spackman M. A., Jayatilaka D. (2009) *Hirshfeld surface analysis*. **Crystal Enginnering Communications**, **11**, 19-32. [DOI: 10.1039/B818330A]

Stahly G. P. (2007) *Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals*. **Crystal Growth and Design**, **7**; 1007-1021. [DOI:10.1021/cg060838j]

Stahly, G. P. (2009) *A survey of cocrystals reported prior to 2000*. **Crystal Growth and Design**, **9**; 4212-4229. [DOI:10.1021/cg900873t]

Steed J. W., Atwood J. L. (2000) Supramolecular Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester; 1-4, 22-30, 390-409, 440-446.

Steed J. W., Atwood J. L. (2004) Encyclopedia of Supramolecular Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester; 38-46.

Steed J. (2013) *The role of co-crystals in pharmaceutical design*. **Trends in Pharmacological Science**, **34**; 185-193. [DOI: 10.1016/j.tips.2012.12.003]

Swapna B., Madiletti D., Nangia A. (2014) *Cocrystals of the tuberculosis drug isoniazide: polymorphism, isostructurality and stability*. **Crystal Growth and Design**, **14**; 5991-6005. [DOI: 10.1021/cg501182t]

Takacs L. (2007) *The mechanochemical reduction of AgCl with metals*. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **90**; 81-84. [DOI: 10.1007/s10973-007-8479-8]

Takacs L. (2014) *What is Unique About Mechanochemical Reactions?* **Acta Physica Polonica A**, **126**; 1040-1043. [DOI: 10.12693/APhysPolA.126.1040]

Takahashi O., Yamasaki K., Kohno Y., Kurihara Y., Ueda K., Umezawa Y., Suezawa H., Nishio M. (2000) *The conformation of alkyl cyclohexanones and terpenic ketones. Interpretation for the 'alkylketone effect' based on the CH…π(C=O) hydrogen bond*. **Tetrahedron**, **64**; 2433-2440. [DOI: 10.1016/j.tet.2007.12.052]

Tan D., Loots L., Friščić T. (2016) *Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs)*. **Chemical Communications**, **52**; 7760-7781. [DOI: 10.1039/ C6CC02015A]

Thipparaboina R., Kumar D., Chavan R. B., Shastri N. R. (2016) *Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids*. **Drug Discovery Today**, **21**; 481-490. [DOI: 10.1016/j.drudis.2016.02.001]

Tian J., Wang Y. G., Ma J., Yang J. B., Zhou L., Ji T. F., Wang A. G., Su Y. L. (2015) *Hepatoprotective benzofurans and furanolignans from Gymnema tingens.* **Journal of Asian Natural Products Research**, **17**; 268-273. [DOI: 10.1080/10286020.2015.1016002]

Trask A., Shan N., Trask A. V., Shan N., Motherwell S. W. D., Jones W., Feng S., Tanb R. B. H., Carpenterb K. J. (2005) *Selective polymorph transformation via solvent-drop grinding*. **Chemical Communications**, **7**; 880-882. [DOI: 10.1039/b416980h]

Umezawa Y., Nishio M. (2002) *Thymine-methyl/π interaction implicated in the sequence-dependent deformability of DNA*. **Nucleic Acids Research**, **30**; 2183-2192. [DOI: 10.1093/nar/30.10.2183]

Viertelhaus M., Hafner A. (2015) *Co-crystals and their advantages for APIs with challenging properties*. **Chimica Ogii-Chemistry Today**, **33**; 23-26.

Vioglio P. C., Chierotti M. R., Gobelto R. (2017) *Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **117**; 86-110. [DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.001]

Vishweshwar P., Nangia A., Lynch V. M. (2002) *Recurrence of carboxylic acid-pyridine supramolecular synthon in the crystal structures of some pyrazinecarboxylic acids*. **Journal of Organic Chemistry**, **67**; 556-565.[DOI: 10.1021/jo0162484]

Vishweshwar P., McMahon J. A., Bis J. A., Zaworotko M. J. (2006) *Pharmaceutical co-crystals*. **Journal of Pharmacological Sciences**, **95**; 499-517. [DOI: 10.1002/jps.20578]

Walsh R. D. B., Bradner M. W., Fleischman S., Morales L. A., Moulton B., Rodriguez-Hornedo N., Zaworotko M. J. (2003) *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases*. **Chemical Communications**; 186-187. [DOI: 10.1039/B208574G]

Welter J., Kavanagh P., Meyer M. R., Maurer H. H. (2015) *Benzofuran analogues of amphetamine and methamphetamine: studies on the metabolism and toxicological analysis of 5-APB and 5-MAPB in urine and plasma using GC-MS and LC-(HR)-MS(n) techniques*. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, **407**; 1371-1388. [DOI: 10.1007/s00216-014-8360-0]

Werner A. (1902) *Über Haupt- und Nebenvalenzen und die Constitution der Ammonium-Verbindungen.* **Liebig's Annalen der Chemie**, **322**; 261. [DOI: 10.1002/ jlac.19023220302]

Weyna D. R., Shattock T., Vishveshwar P., Zaworotko M. J. (2009) *Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: Mechanochemistry vs slow evaporation from solution.* **Crystal Growth and Design**, **9**; 1106-1111. [DOI: 10.1021/ cg800936d]

Wilson A. J. C. (edytor) (1992) International Tables for Crystallography, vol. C, Tabela 9.5.1.1. Kluwer Acedemic Publishers.

Wolff S. K., Grimwood D. J., McKinnon J. J., Jayatilaka D., Spackman M. A. (2007) Crystal Explorer. University of Western Australia, Perth, Australia. http://hirshfeldsurface.net.

Wöhler F. (1884) *Untersuchungen über das Chinon*. **Annalen der Chemie und Pharmacie**, **51**; 145 –163.

Wouters J., Quere L. (2011) Pharmaceutical Salts and Co-crystals. Royal Society of Chemistry; 9-28; 154-187.

Yadav A. V., Shete A. S., Dabke A. P., Kulkarni P. V., Sakhare S. S. (2009) *Co-Crystals: A novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients.* **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, **71**; 359-370. [DOI: 10.4103/0250-474X.57283]

Zaworotko M. J. (2001) *Superstructural diversity in two dimensions: crystal engineering of laminated solids*. **Chemical Communications**, **1**; 1-9. [DOI: 10.1039/B007127G]

SUPLEMENT

[S1]

Historia chemii supramolekularnej

rok	odkrywca	odkrycie
1810 r.	Humphrey Davy	Odkrycie hydratu chloru
1823 r.	Michael Faraday	Ustalenie wzoru hydratu chloru
1841 r.	C. Schafhaus	Badania nad interkalatami grafitu
1849 r.	Friedrich Wöhler	Odkrycie klatratu β-chinonu H_2S
1891 r.	Villers i Hebo	Odkrycie związków inkluzyjnych cyklodekstryny
1893 r.	Alfred Werner	Pojęcie „chemii koordynacyjnej”
1894 r.	Emil Fischer	Teoria modelu „zamka i klucza”
1906 r.	Paul Ehrlich	Opracowanie podstaw teorii receptorowej
1939 r.	Linus Pauling	Wydanie książki zawierającej definicję wiązań wodorowych
1940 r.	M. F. Bengen	Odkrycie inkluzyjnych związków mocznika
1948 r.	H. M. Powell	Wyznaczenie krystalicznej struktury związku inkluzyjnego β-chinonu
1949 r.	Brown and Farthing	Synteza [2.2]paracyklofanu
1951 r.	N. F. Curtis	Krystalizacja makrocykli zasad Schiffa z acetonu i etylenodiaminy
1953 r.	Watson i Crick	Opracowanie struktury DNA
1955 r.	Dorothy C. Hodgkin	Wyznaczenie struktury krystalicznej witaminy B_{12}
1957 r.	Charles Pedersen	Wprowadzenie pojęcia „etery koronowe”
1959 r.	Jean-Marie Lehn	Synteza pierwszych kryptandów
1959 r.	Donald J. Cram	Synteza kompleksu cyklofanu z tetracyjanoetylenem
1959 r.	Jerry Atwood	Otrzymanie ciekłych klatratów z soli aluminium
1978 r.	Jean-Marie Lehn	Wprowadzenie terminu „chemia supramolekularna”
1987 r.	Donald J. Cram Jean-Marie Lehn Charles Pedersen	Nagroda Nobla w dziedzinie chemii za badania nad chemią supramolekularną
1996 r.	Harold Kroto Richard Smalley Robert Curl	Nagroda Nobla w dziedzinie chemii za odkrycie fulerenów
2003	Peter Agre Roderick MacKinnon	Nagroda Nobla w dziedzinie chemii za odkrycie akwa-porynowych kanałów w błonach komórkowych
2004	Fraser J. Stoddart Jean-Pierre Sauvage Bernard L. Feringa	Nagroda Nobla w dziedzinie chemii za zaprojektowanie i syntezę maszyn molekularnych

[S2]

Ko-kryształy farmaceutyczne

[CSD, 2019; Vishweshwar i in., 2006; Yadav, i in., 2009; Brittain, 2010; Qiao i in., 2011; Shan, Zawrotko, 2008; Najar, Azim, 2014]

Poniższa Tabela stanowi uzupełnienie do części teoretycznej przedłożonej rozprawy doktorskiej. Zawarte są w niej informacje o stosowanych w medycynie i farmacji lekach, których pewne właściwości fizykochemiczne zostały polepszone na drodze ko-krystalizacji lub poprzez utworzenie soli. Każdej nazwie leku został przypisany dla ułatwienia trójliterowy kod, a także zostały podane nazwy najbardziej popularnych produktów handlowych. Opisane zostało działanie poszczególnych leków oraz wymienione zostały formy chemiczne (sole lub ko-kryształy), w jakich występują, z uwzględnieniem stosunków stechiometrycznych. Zasadne było także podanie informacji o tym, które z właściwości uległy poprawie w wyniku utworzenia wieloskładnikowego krystalicznego kompleksu molekularnego.

nr	nazwa leku	wzór strukturalny	aktywność	formy chemiczne	s/k	efekt ko-krystalizacji
1.	Aceklofenak (AKF) *Hifenac®*	Cl, NH, Cl, O, O, OH	niesteroidowy lek przeciwzapalny i przeciwgorączkowy	AKF·chitozan (1:1)	K	lepsza stabilność chemiczna, poprawa właściwości farmakokinetycznych
2.	Flukonazol (FKZ) *Fluconazole®* *Mucomax®*	N, N–N, OH, F, N–N, N, F	lek przeciwgrzybiczy	FKZ·anion kwasu maleinowego (1:1) FKZ·kwas fumarowy (1:1) FKZ·kwas glutarowy (1:1)	S K K	lepsza rozpuszczalność w wodzie
3.	Fluoksetyna (FKT) *Prozac®*	H_3C, H, N, H, O, CF_3	lek przeciwdepresyjny	FKT·anion kwasu benzoesowego (1:1) FKT·anion kwasu bursztynowego (2:1) FKT·anion kwasu fumarowego (2:1)	S S S	lepsza rozpuszczalność w wodzie

4.	Ibuprofen (IBN) *Ibum* *Ibuprom* *Nurofen*		niesteroidowy lek przeciwzapalny	IBN·4,4'-bipirydyna (2:1) IBN·nikotynamid (1:1)	K K	zmiana temperatury topnienia; zmiana stabilności termicznej
4.	Indometacyna (IMC) *Metindol®* *Elmetacin®*		niesteroidowy lek przeciwzapalny	IMC·sacharyna (1:1)	K	lepsza rozpuszczalność w wodzie, poprawa biodostępności
5.	Izoniazyd (INZ) *Rifamazid®*		lek o działaniu przeciwgruźliczym	INZ·kwas 4-hydroksybenzoesowy (1:1) INZ·kwas 2.4-dihydroksybenzoesowy (1:1) INZ·kwas malonowy (1:1) INZ·kwas bursztynowy (1:1) INZ·kwas glutarowy (1:1) INZ·kwas adypinowy (1:1) INZ·kwas pimelinowy (1:1)	K K K K K K K	poprawa właściwości farmakokinetycznych
6.	Karbamazepina (CBZ) *Tegretol®*		lek psychotropowy, przeciwdrgawkowy, stabilizujący nastrój, stosowany w leczeniu epilepsji i neuralgii trójdzielnej	CBZ·benzochinon (2:1) CBZ·aldehyd tereftalowy (2:1) CBZ·kwas 4-aminobenzoesowy (2:1) CBZ·nikotynamid (1:1) CBZ·sacharyna (1:1) CBZ·kwas 5-nitroizoftalowy (1:1)	K K K K K K	lepsza rozpuszczalność w wodzie, stabilność chemiczna, właściwości farmakokinetyczne
7.	Lamotrygina (LTG) *Lamotrix®* *Epiral®* *Plexxo®*		lek przeciwpadaczkowy i stabilizujący nastrój	LTG·nikotynamid (1:1) LTG·anion sacharyny (1:1) LTG·anion kwasu adypinowego (2:1) LTG·anion kwasu malonowego (2:1)	K S S S	lepsza rozpuszczalność w wodzie

8.	Paracetamol (PCM) *Apap®* *Panadol®* *Paracetamol®*		lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy	PCM·anion kwasu 2,4-pirydylodikarboksylowego (1:1)	S	lepsza rozpuszczalność w wodzie
9.	Piracetam (PCT) *Memotropil®* *Nootropil®*		lek nootropowy	PCT·kwas gentyzynowy (1:1) PCT·kwas *p*-hydroksybenzoesowy (1:1)	K K	poprawa stabilności termicznej, rozpuszczalności i biodostępności
10.	Sildenafil (SDF) *Viagra®* *Revatio®*		lek stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji, miażdżycy oraz w nadciśnieniu płucnym	SDF·kwas acetylosalicylowy (1:1)	K	lepsza stabilność termiczna
11.	Teofilina (TOF) *Theospirex®*		lek stosowany w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i innych chorobach układu oddechowego	TOF·anion kwasu maleinowego (1:1) TOF·kwas szczawiowy (2:1) TOF·kwas glutarowy (2:1) TOF·nikotynamid (1:1)	S K K	lepsza stabilność chemiczna; poprawa właściwości farmakokinetycznych
12.	Itrakonazol (ITK) *Sporanox®*		lek o działaniu przeciwgrzybiczym	ITK·kwas jabłkowy (1:1)	K	lepsza ropuszczalność w wodzie i biodostępność

[S3]

Charakterystyka zastosowanych ko-formerów

Tabela zawiera podstawowe informacje dotyczące związków wybranych do syntez jako ko-formery. Podstawowe dane w niej zawarte były pomocne na kilku etapach powstawania rozprawy doktorskiej. Dane krystalograficzne zostały wzięte z bazy CSD (podane są REFCOD-y).

1. kwas szczawiowy			
wzór sumaryczny	$C_3H_4O_4$		OXALAC07
masa molowa [g/mol]	90.03		
temperatura topnienia [°C]	101.5		O OH / HO O
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 5.327 b = 6.013 c = 5.446	β = 115.80	
grupa przestrzenna	$P2_1/c$		
aktywność: w dużych stężeniach działa drażniąco na skórę i błony śluzowe; nawet w ilościach spotykanych w żywności może być szkodliwy, ponieważ z jonami wapnia tworzy trudno rozpuszczalny szczawian wapnia, który osadza się w postaci kamieni w nerkach			

2. kwas malonowy			
wzór sumaryczny	$C_3H_4O_4$		MALNAC12
masa molowa [g/mol]	104.06		
temperatura topnienia [°C]	135.0		O O / HO OH
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 5.155 b = 5.335 c = 8.345	α = 108.4 β = 100.78 γ = 95.06	
grupa przestrzenna	*P*-1		
aktywność: ma szerokie zastosowanie w farmacji do produkcji leków oraz witamin; w przemyśle służy do produkcji barwników, klejów oraz substancji zapachowych			

3.	**kwas bursztynowy**		
	wzór sumaryczny	$C_4H_6O_4$	SUCACB07
	masa molowa [g/mol]	118.09	
	temperatura topnienia [°C]	184.0-187.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 6.867 b = 7.198 c = 5.727	α = 109.1 β = 97.18 γ = 101.84
	grupa przestrzenna	*P*-1	
	aktywność: występuje w większości owoców i warzyw; stanowi produkt pośredni w cyklu Krebsa		

4.	**kwas fumarowy**		
	wzór sumaryczny	$C_4H_4O_4$	FUMAAC
	masa molowa [g/mol]	116.07	
	temperatura topnienia [°C]	287.0-302.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.619 b = 15.014 c = 6.686	β = 112.0
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: jest stosowany w leczeniu łuszczycy; jego forma zjonizowana (fumaran) stanowi ważny łącznik pomiędzy cyklem Krebsa, a cyklem mocznikowym w organizmie ludzkim; stosowany także jako dodatek do żywności o symbolu E297		

5.	**kwas maleinowy**		
	wzór sumaryczny	$C_4H_4O_4$	MALIAC11
	masa molowa [g/mol]	116.07	
	temperatura topnienia [°C]	131.0-139.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.473 b = 10.098 c = 7.627	β = 123.59
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: inhibitor enzymów dehydrogenazy bursztynianowej i hydratazy fumaranowej; w organizmie ludzkim powoduje aminoacidurię i inne objawy zatrucia; stosowany także jako regulator pH		

6. kwas mezakonowy

wzór sumaryczny	$C_5H_6O_4$		MESCON
masa molowa [g/mol]	130.10		
temperatura topnienia [°C]	200.0-204.5		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.220 b = 11.880 c = 7.00	β = 98.7	
grupa przestrzenna	$P2_1/c$		

aktywność: *brak danych*

7. kwas glutarowy

wzór sumaryczny	$C_5H_8O_4$		GLURAC02
masa molowa [g/mol]	132.12		
temperatura topnienia [°C]	95.0-98.0		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a =12.980 b = 4.756 c =9.705	β = 98.29	
grupa przestrzenna	*C*2/*c*		

aktywność: występuje w tkankach roślinnych oraz w krwi i moczu ludzkim; jego pochodna – kwas ketoglutarowy jest pośrednikiem w cyklu Krebsa; stosowany jako suplement diety w terapii odchudzającej

8. kwas izoftalowy

wzór sumaryczny	$C_8H_6O_4$		BENZDC01
masa molowa [g/mol]	166.13		
temperatura topnienia [°C]	341.0-347.0		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 3.758 b = 16.364 c = 11.703	β = 90.3	
grupa przestrzenna	$P2_1/c$		

aktywność: może powodować lekkie podrażnienie oczu, skóry i błon śluzowych przy długotrwałym kontakcie; jego spożycie może także powodować podrażnienie układu pokarmowego

9.	kwas 2,4-heksadienowy (sorbowy)		
	wzór sumaryczny	$C_6H_8O_2$	ZZZNWQ05
	masa molowa [g/mol]	112.13	
	temperatura topnienia [°C]	132.0-136.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 19.749 b = 3.936 c = 15.649	β = 101.66
	grupa przestrzenna	*C*2/*c*	
	aktywność: uważany za bezpieczną substancję konserwującą; w organizmie ulega procesowi β-oksydacji; nie wykazuje działania kancerogennego, mutagennego ani teratogennego; sporadycznie notuje się u ludzi spożywających produkty z sorbinianami objawy podobne do alergicznych.		

10.	kwas 2-metoksybenzoesowy (*o*-anyżowy)		
	wzór sumaryczny	$C_8H_8O_3$	FUFBOX
	masa molowa [g/mol]	152.15	
	temperatura topnienia [°C]	184.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.719 b = 14.911 c = 6.994	β = 115.5
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: środek konserwujący i zapachowy		

11.	kwas 3-hydroksycynamonowy (3-kumarowy)		
	wzór sumaryczny	$C_9H_8O_3$	ZZZFKS01
	masa molowa [g/mol]	164.15	
	temperatura topnienia [°C]	193.0-195.0	
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 5.402 b = 18.693 c = 7.973	β = 98.28
	grupa przestrzenna	$P2_1/n$	
	aktywność: właściwości przeciwutleniające i chemioprewencyjne		

12. kwas 4-hydroksycynamonowy (4-kumarowy)

wzór sumaryczny	$C_9H_8O_3$		COUMAC
masa molowa [g/mol]	164.15		
temperatura topnienia [°C]	214.0-222.0		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 8.710 b = 5.260 c = 17.240	β = 100.0	
grupa przestrzenna	$P2_1/c$		

aktywność: właściwości przeciwutleniające i chemioprewencyjne

13. kwas fenylopirogronowy

wzór sumaryczny	$C_9H_8O_3$		ROGZOC
masa molowa [g/mol]	164.16		
temperatura topnienia [°C]	150.0-154.0		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.489 b = 5.534 c = 18.722	β = 91.3	
grupa przestrzenna	$P2_1/a$		

aktywność: *brak danych*

14. kwas 2-pirolokarboksylowy

wzór sumaryczny	$C_5H_5NO_2$		XAGWIM
masa molowa [g/mol]	111.10		
temperatura topnienia [°C]	204.0-207.0		
parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 13.337 b = 5.075 c = 15.151	β = 99.2	
grupa przestrzenna	$C2/c$		

aktywność: *brak danych*

15.	**kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy**			
	wzór sumaryczny	$C_7H_6O_4$		WUYPOW01
	masa molowa [g/mol]	154.12		
	temperatura topnienia [°C]	197.0-201.0		
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 14.101 b =22.433 c = 14.161	β = 116.8	
	grupa przestrzenna	*C*2/*c*		
	aktywność: występuje prawie we wszystkich roślinach; posiada właściwości chemioprewencyjne w terapii antynowotworowej			

16.	**kwas 4-aminosalicylowy**			
	wzór sumaryczny	$C_7H_7O_2N$		AMBNAC04
	masa molowa [g/mol]	137.14		
	temperatura topnienia [°C]	187.0-189.0		
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 6.278 b = 8.583 c = 12.365	β = 100.13	
	grupa przestrzenna	$P2_1/n$		
	aktywność: lek przeciwgruźliczy stosowany w ubiegłym stuleciu w terapii skojarzonej ze streptomycyną; obecnie rzadko stosowany ze względu na złą tolerancję przez pacjentów; sól potasowa jest lekiem stosowanym w chorobie Peyroniego			

17.	**ibuprofen**			
	wzór sumaryczny	$C_{13}H_{18}O_2$		IBPRAC
	masa molowa [g/mol]	206.28		
	temperatura topnienia [°C]	75.0-78.0		
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a =14.667 b = 7.886 c = 10.730	β = 99.4	
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$		
	aktywność: lek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy i przeciw-zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz w innych chorobach reumatycznych a także w stanach bólowych (m.in. bóle głowy, zębów, miesiączkowe)			

18.	**kwas orotowy**			
	wzór sumaryczny	$C_5H_4N_2O_4$		OROTAC
	masa molowa [g/mol]	156.1		
	temperatura topnienia [°C]	345.0-346.0		
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 9.561 b = 7.261 c = 5.895	α = 117.6 β = 107.6 γ = 90.4	$\cdot H_2O$
	grupa przestrzenna	*P*-1		
	aktywność: wykazuje korzystne działanie na wątrobę, spowalnia procesy starzenia się; w niektórych źródłach jest określany jako witamina B_{13}			

19.	**naproksen**			
	wzór sumaryczny	$C_{14}H_{14}O_3$		COYRUD13
	masa molowa [g/mol]	230.26		
	temperatura topnienia [°C]	152.0-154.0		
	parametry komórki elementarnej [Å, °]	a = 7.873 b = 5.777 c = 13.315	β = 93.9	
	grupa przestrzenna	$P2_1$		
	aktywność: lek stosowany przy uśmierzaniu bólu, a także przy leczeniu stanów zapalnych takich jak zapalenie tkanek miękkich, zapalenie mięśni, bóle menstruacyjne, reumatyzm, osteoporoza czy artretyzm			

20.	**kwas 3-acetamido-2,4,6-trijobenzoesowy**	
	wzór sumaryczny	$C_9H_6I_3NO_3$
	masa molowa [g/mol]	556.86
	temperatura topnienia [°C] parametry komórki elementarnej [Å, °] grupa przestrzenna	*brak danych*
	aktywność: *brak danych*	

21.	**hydrochinon**		
	wzór sumaryczny	$C_6H_6O_2$	HYQUIN
	masa molowa [g/mol]	110.11	
	temperatura topnienia [°C]	171.0-175.0	
	parametry	a = 8.070	
	komórki elementarnej [Å, °]	b = 5.200	β = 107.0
		c = 13.200	
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: bakteriobójcza, skuteczna substancja usuwająca przebarwienia		

OH

OH

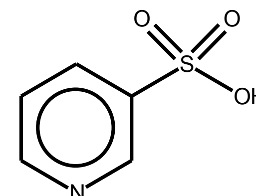
22.	**kwas barbiturowy**		
	wzór sumaryczny	$C_4H_4N_2O_3$	BARBAC01
	masa molowa [g/mol]	128.09	
	temperatura topnienia [°C]	245.0-253.0	
	parametry	a = 6.731	
	komórki elementarnej [Å, °]	b = 14.029	β = 116.4
		c = 6.231	
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: pochodne kwasu barbiturowego są stosowane jako leki nasenne		

O
HN
NH
O
O

23.	**sacharyna**		
	wzór sumaryczny	$C_7H_5NO_3S$	SCCHRN07
	masa molowa [g/mol]	183.18	
	temperatura topnienia [°C]	229.0	
	parametry	a = 9.444	
	komórki elementarnej [Å, °]	b = 6.921	β = 103.05
		c = 11.684	
	grupa przestrzenna	$P2_1/c$	
	aktywność: suplement diety pozbawiony kalorii; nie powoduje próchnicy; poprawia smak oraz zapach produktów		

O
NH
S
O
O

24.	**kwas pirydyno-3-sulfonowy**		
	wzór sumaryczny	$C_7H_8O_3S$	PYSULA01
	masa molowa [g/mol]	172.20	
	temperatura topnienia [°C]	357.0	
	parametry	a = 7.187	
	komórki elementarnej [Å, °]	b = 11.444	
		c = 14.967	
	grupa przestrzenna	*Pbca*	
	aktywność: *brak danych*		



[S4]
Spis ko-kryształów i soli wraz z kodami

BZF1·KO-FORMER		
nr	nazwa	kod
1.	BZF1·anion kwasu szczawiowego	**(BZF1oxac)**
2.	BZF1·kwas malonowy	**(BZF1malonac)**
3.	BZF1·kwas bursztynowy	**(BZF1sucac)**
4.	BZF1·kwas fumarowy	**(BZF1fumac)**
5.	BZF1·anion kwasu maleinowego	**(BZF1malac)**
6.	BZF1·kwas izoftalowy	**(BZFisophthac)**
7.	BZF1·kwas 2,4-heksadienowy	**(BZF1heksadienj)**
8.	BZF1·kwas 2,4-heksadienowy	**(BZF1heksadient)**
9.	BZF1·kwas 4-aminosalicylowy	**(BZF1asac)**
10.	BZF1·ibuprofen	**(BZF1ibupr)**
11.	BZF1·anion kwasu orotowego	**(BZF1orotac)**
12.	BZF1·naproksen	**(BZF1naprox)**
13.	BZF1·kwas barbiturowy	**(BZF1barbac)**
14.	BZF1·monoanion sacharyny	**(BZF1sach)**
15.	BZF1·hydrochinon	**(BZF1hydrchn)**
BZF2·KO-FORMER		
nr	nazwa	kod
16.	BZF2· anion kwasu szczawiowego	**(BZF2oxac)**
17.	BZF2·kwas bursztynowy	**(BZF2sucac)**
18.	BZF2·kwas fumarowy	**(BZF2fumac)**
19.	BZF2·kwas mezakonowy	**(BZF2mesac)**
20.	BZF2·kwas glutarowy	**(BZF2glutac)**
21.	BZF2·kwas 2-metoksybenzoesowy	**(BZF2meobac)**
22.	BZF2·kwas 3-hydroksycynamonowy	**(BZF2h3cynam)**
23.	BZF2·kwas 4-hydroksycynamonowy	**(BZF2h4cynamt)**
24.	BZF2·kwas 4-hydroksycynamonowy	**(BZF2h4cynamj)**
25.	BZF2·kwas fenylopirogronowy	**(BZF2fenpir)**
26.	BZF2·kwas 2-pirolokarboksylowy	**(BZF2pyrcarbac)**
27.	BZF2·kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy	**(BZF2dhbac)**
28.	BZF2·anion kwasu 4-aminosalicylowego	**(BZF2asac)**
29.	BZF2·ibuprofen	**(BZF2ibupr)**
30.	BZF2·anion kwasu orotowego	**(BZF2orotac)**
31.	BZF2·anion kwasu pirydyno-3-sulfonowego	**(BZF2pyrsac)**
32.	BZF2·anion kwasu acetamido-2,4,6-trijodobenzoesowego	**(BZF2acetr)**
33.	BZF2·hydrochinon	**(BZF2hydrchn)**

[S5]

Geometria oddziaływań międzycząsteczkowych

Tabela 5-1. Geometria oddziaływań międzycząsteczkowych C-H···O w ko-kryształach **BZF1·ko-former**

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]	kody symetrii
BZF1malonac	C3-H···O1K	0.93	2.61	3.481(1)	156	-x+1, -y+1, -z+1
	C3-H···O2K	0.93	2.86	3.463(1)	124	x, -y+1, +z-1/2
	C5-H···O2K	0.93	2.58	3.312(1)	136	x, -y+1, +z-1/2
	C11-H···O1K	0.93	2.54	3.438(1)	163	-x+1, -y+1, -z+1
	C8-H···O1	0.93	2.71	3.625(1)	169	-x+1/2+1, -y+1/2, -z+1
	C14-H···O1	0.93	2.45	2.769(1)	100	x, y, z
BZF1sucac	C3A-H···O3K	0.93	2.81	3.536(1)	135	-x+1/2, -y+3/2, -z+1
	C5A-H···O3K	0.93	2.90	3.645(1)	138	-x+1/2, -y+3/2, -z+1
	C11A-H···O4K	0.93	2.83	3.485(1)	129	x, y, z
	C12A-H···O4K	0.93	2.95	3.562(1)	124	x, y, z
	C3B-H···O1K	0.93	2.71	3.545(1)	149	x, +y-1, +z
	C5B-H···O2K	0.93	2.65	3.373(1)	135	-x+1, +y-1, -z+3/2
	C11B-H···O1K	0.93	2.63	3.511(1)	158	x, +y-1, +z
	C8B-H···O1B	0.93	2.58	3.318(1)	136	-x+1/2, +y-1/2, -z+3/2
	C14A-H···O1A	0.93	2.49	2.805(1)	100	x, y, z
	C14B-H···O1B	0.93	2.49	2.801(1)	100	x, y, z
BZF1fumac	C3-H···O1K	0.95	2.56	3.434(2)	153	-x+1, -y+1, -z+1
	C5-H···O2K	0.95	2.72	3.653(2)	165	x+1, +y, +z-1
	C11-H···O1K	0.95	2.40	3.318(2)	163	-x+1, -y+1, -z+1
	C14-H···O1	0.95	2.46	2.788(2)	100	x, y, z
	C5-H···O1	0.95	2.97	3.459(3)	114	x+1, +y, +z
BZF1isopthac	C3A-H···O3K	0.93	2.82	3.513(0)	132	-x, -y, -z+1
	C5A-H···O3K	0.93	2.72	3.484(0)	140	-x, -y, -z+1
	C8A-H···O2K	0.93	2.70	3.500(0)	145	x, +y-1, +z
	C11A-H···O1K	0.93	2.71	3.385(0)	130	-x, -y, -z+1
	C12A-H···O1K	0.93	2.89	3.486(0)	123	-x, -y, -z+1
	C3B-H···O2K	0.93	2.86	3.598(0)	137	-x, -y+1, -z+2

	C5B-H···O4K	0.93	2.98	3.247(0)	98	-x, -y+2, -z+2
	C6B-H···O3K	0.93	2.61	3.441(0)	149	x+1, +y+1, +z
	C11B-H···O1K	0.93	2.77	3.457(0)	131	x+1, +y+1, +z
	C12B-H···O1K	0.93	2.98	3.571(0)	123	x+1, +y+1, +z
	C14B-H···O1B	0.93	2.62	2.903(0)	98	x, y, z
BZF1heksadienj	C4K-H···O1	0.95	2.99	3.914(1)	166	x-1, -y+3/2, +z+3/2
	C8-H···O1K	0.95	2.81	3.547(2)	135	x, -y+3/2, +z-1/2
	C11-H···O2K	0.95	2.96	3.618(3)	128	-x+1, +y-1/2, -z+3/2
	C13-H···O1K	0.95	2.81	3.382(3)	120	-x+1, +y-1/2, -z+3/2
	C14-H···O1K	0.95	2.61	3.271(3)	127	x, -y+3/2 +z-1/2
	C14-H···O1	0.95	2.58	2.577(1)	98	x, y, z
BZF1heksadient	C3A-H···O3K	0.93	2.99	3.858(0)	156	x+1, +y-1, +z
	C11A-H···O3K	0.93	2.47	3.373(0)	165	x+1, +y-1, +z
	C13A-H···O4K	0.93	2.76	3.646(0)	160	x, y, z
	C14A-H···O1A	0.93	2.48	2.799(0)	100	x, y, z
	C3B-H···O1K	0.93	2.45	3.367(0)	170	x-1, +y, +z
	C5B-H···O1K	0.93	2.73	3.477(0)	138	-x, -y, -z
	C8B-H···O2K	0.93	2.67	3.483(0)	147	-x, -y+1, -z
	C11B-H···O1K	0.93	2.82	3.7333(0)	169	x+1, +y, +z
	C14B-H···O1B	0.93	2.52	2.821(0)	99	x, y, z
BZF1asac	C5-H···O3K	0.95	2.74	3.448(5)	131	-x+1, -y-1, -z+1
	C6-H···O1K	0.95	2.73	3.312(5)	120	x+1/2, -y-1/2, +z-1/2
	C8-H···O1K	0.95	2.70	3.411(5)	132	-x+1, -y, -z+1
	C13-H···O2K	0.95	2.57	3.274(4)	131	-x+3/2, +y-1/2, -z+3/2
	C14-H···O1	0.95	2.46	2.783(5)	100	x, y, z
BZF1ibupr	C3-H···O1K	0.95	2.53	3.452(2)	164	-x+1, -y+1, -z+1
	C8-H···O2K	0.95	2.76	3.498(1)	135	-x+3/2, +y-3/2, -z+3/2
	C11-H···O1K	0.95	2.67	3.617(1)	172	-x+1, -y+1, -z+1
	C13-H···O1	0.95	2.66	3.371(1)	123	-x+3/2, +y+1/2, -z+3/2
	C14-H···O1	0.95	2.45	2.780(1)	100	x, y, z
BZF1naprox	C8K-H···O1	0.93	2.95	3.463(1)	117	-x+3/2, -y+1, +z-1/2
	C11-H···O3K	0.93	2.97	3.536(1)	121	-x+1/2, -y+1, +z+1/2
	C14-H···O1	0.93	2.45	2.771(5)	100	x, y, z
BZF1hydrchn	C8-H···O1	0.93	2.90	3.785(0)	160	-x, -y+1, -z+1
	C6-H···O1K	0.93	2.61	3.553(0)	168	-x+2, -y+1, -z+1

BZF1barbac	C3-H···O1K	0.93	2.57	3.448(2)	158	-x+2, -y+2, -z+1
	C7-H···O2K	0.93	2.94	3.386(2)	111	-x, -y+1, -z+1
	C7-H···O3K	0.93	2.76	3.665(2)	167	x-1, +y, +z+1
	C8-H···O2K	0.93	2.43	3.120(2)	131	-x, -y+1, -z+1
	C11-H···O1K	0.93	2.59	3.472(3)	159	-x+2, -y+2, -z+1
	C13-H···O1K	0.93	2.95	3.504(2)	120	x-1, +y, +z
	C14-H···O1	0.93	2.51	2.815(2)	99	x, y, z

Tabela 5-2. Geometria oddziaływań międzycząsteczkowych C-H···O w ko-kryształach **BZF2·ko-former**

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]	kody symetrii
BZF2sucac	C3-H···O1K	0.93	2.66	3.563(1)	165	-x+1, -y+2, -z+1
	C5-H···O2K	0.93	2.74	3.596(2)	154	x-1, +y, +z
	C11-H···O1K	0.93	2.98	3.780(2)	162	-x+1, -y+2, -z+1
	C7-H···O1	0.93	2.85	3.562(2)	135	-x+1/2, +y-1/2, -z+3/2
	C14-H···O1	0.93	2.44	2.768(2)	101	x, y, z
BZF2fumac	C3-H···O1K	0.93	2.87	3.546(2)	131	x+1, +y+1, +z
	C5-H···O1K	0.93	2.99	3.679(1)	132	x+2, +y+1, +z
	C11-H···O1K	0.93	2.77	3.504(1)	137	x+1, +y+1, +z
	C12-H···O2K	0.93	2.87	3.710(1)	151	-x, -y+1, -z+1
	C14-H···O1	0.93	2.47	2.793(1)	100	x, y, z
BZF2mesac	C13A-H···O3K	0.93	2.42	3.344(2)	173	x-1, +y, +z
	C14A-H···O1A	0.93	2.45	2.800(0)	100	x, y, z
	C8B-H···O1K	0.93	2.75	3.430(1)	131	-x-2, -y+1, -z+2
	C13B-H···O1K	0.93	2.78	3.398(1)	125	x, y, z
	C14B-H···O1B	0.93	2.61	2.888(1)	98	x, y, z
BZF2glutac	C3A-H···O5K	0.95	2.55	3.421(1)	153	-x+1, -y+1, -z+1
	C11A-H···O5K	0.95	2.81	3.651(1)	147	-x+1, -y+1, -z+1
	C8A-H···O1B	0.95	2.58	3.566(1)	156	-x+2, -y+2, -z+1
	C3B-H···O1K	0.95	2.57	3.418(1)	149	-x+1, -y+1, -z+1
	C11B-H···O1K	0.95	2.84	3.698(1)	151	-x+1, -y+1, -z+1
	C8B-H···O1A	0.95	2.70	3.572(1)	153	-x+2, -y+2, -z+1
	C3C-H···O7K	0.95	2.42	3.356(1)	170	-x, -y, -z
	C11C-H···O7K	0.95	2.71	3.651(1)	170	-x, -y, -z
	C8C-H···O1D	0.95	2.58	3.517(1)	170	-x-1, -y-1, -z

	C3D-H···O3K	0.95	2.46	3.298(1)	148	-x, -y, -z
	C11D-H···O3K	0.95	2.56	3.408(1)	149	-x, -y, -z
	C8D-H···O1C	0.95	2.78	3.609(1)	146	-x-1, -y-1, -z
BZF2meobac	C3-H···O1	0.95	2.91	3.685(1)	139	x-1/2, -y+3/2, -z+1
	C5-H···O2K	0.95	2.84	3.573(1)	134	x, +y+1, +z
	C5K-H···O1	0.95	2.83	3.658(1)	146	x+1/2, -y+1/2; -z+1
	C8-H···O1K	0.95	2.81	3.742(1)	166	-x+3/2, -y+1, +z-1/2
	C14-H···O3K	0.95	2.72	3.484(1)	138	x+1/2, -y+1/2; -z+1
	C15-H···O2K	0.95	2.73	3.574(1)	144	x, +y+1, +z
	C14-H···O1	0.95	2.40	2.742(1)	101	x, y, z
BZF2h3cynam	C3A-H···O1K	0.93	2.54	3.415(1)	156	x+1, +y, +z-1
	C11A-H···O1K	0.93	2.73	3.622(1)	160	x+1, +y, +z-1
	C5A-H···O1K	0.93	2.68	3.538(1)	154	-x+2, -y+1, -z
	C15A-H···O3K	0.93	2.71	3.663(1)	153	x+1, +y, +z-1
	C8A-H···O2K	0.93	2.77	3.658(1)	160	-x+1, -y+1, -z
	C11B-H···O3K	0.93	2.88	3.389(1)	116	-x+1, -y+1, -z+1
	C12B-H···O3K	0.93	2.54	3.234(1)	132	-x+1, -y+1, -z+1
BZF2h4cynamt	C5A-H···O4K	0.95	2.83	3.617(2)	141	x, +y, +z+1
	C8A-H···O1A	0.95	2.86	3.791(2)	160	-x+2, -y, -z+2
	C11A-H···O1D	0.95	2.88	3.517(2)	126	x, +y, +z+1
	C13A-H···O3K	0.95	2.71	3.565(2)	150	x+1, +y, +z
	C3B-H···O1K	0.95	2.52	3.419(2)	161	-x, -y, -z+1
	C11B-H···O1K	0.95	2.48	3.397(1)	158	-x, -y, -z+1
	C5C-H···O2K	0.95	2.77	3.574(2)	143	x, y, z
	C8C-H···O1C	0.95	2.74	3.656(2)	161	-x-1, -y+1, -z+1
	C11C-H···O1B	0.95	2.50	3.497(2)	122	x, y, z
	C13C-H···O6K	0.95	2.79	3.597(2)	144	x-1, +y, +z
	C3D-H···O5K	0.95	2.51	3.403(2)	158	-x+1, -y+1, -z
	C11D-H···O5K	0.95	2.57	3.486(1)	161	-x+1, -y+1, -z

BZF2h4cynamj	C3A-H···O5K	0.93	2.60	3.447(2)	158	-x, +y-1/2, -z+1
	C11A-H···O5K	0.93	2.52	3.420(2)	162	-x, +y-1/2, -z+1
	C13B-H···O3K	0.93	2.83	3.539(2)	140	x+1, +y, +z
	C5C-H···O4K	0.93	2.83	3.708(2)	151	-x+1, +y-1/2, -z+1
	C13C-H···O6K	0.93	2.82	3.622(2)	145	x+1, +y, +z
	C3D-H···O1K	0.93	2.62	3.487(2)	156	-x, +y+1/2, -z+1
	C11D-H···O2K	0.93	2.57	3.464(2)	163	-x, +y+1/2, -z+1
BZF2fenpir	C7 H···O2K	0.93	2.94	3.308(2)	105	-x+2, -y+1, -z+1
	C8-H···O1K	0.93	2.74	3.436(1)	132	-x+2, -y, -z+1
	C12-H···O1K	0.93	2.57	3.185(1)	124	x, +y+1, +z
	C12-H···O2K	0.93	2.72	3.554(1)	151	-x+1, -y+1, -z+1
	C13-H···O1K	0.93	2.76	3.338(2)	121	x, y, z
	C14-H···O1	0.93	2.53	2.828(2)	99	x, y, z
BZF2pyrcarbac	C8-H···O2K	0.95	2.81	3.555(2)	137	-x+1, -y+2, -z+1
	C12-H···O1K	0.95	2.76	3.366(3)	122	-x+2, -y+1, -z+1
	C13-H···O2K	0.95	2.74	3.413(3)	128	-x+2, -y+2, -z+1
	C14-H···O1	0.95	2.47	2.794(3)	100	x, y, z
BZF2dhbac	C5A-H···O1K	0.95	2.81	3.753(2)	172	x-1, +y-1, +z+1
	C12A-H···O4K	0.95	2.49	3.190(2)	130	-x, -y+1, -z+1
	C16A-H···O3K	0.95	2.85	3.306(2)	109	-x+1, -y, -z+1
	C11B-H···O1A	0.95	2.92	3.794(2)	154	-x+1, -y, -z+1
BZF2ibupr	C3-H···O1K	0.95	2.62	3.529(1)	160	-x, -y+1, -z+1
	C11-H···O1K	0.95	2.66	3.568(1)	161	-x, -y+1, -z+1
	C8-H···O1	0.95	2.67	3.601(1)	166	-x+2, -y, -z+1
	C14-H···O1	0.95	2.45	2.778(1)	100	x, y, z
BZF2hydrchn	C11-H···O1K	0.93	2.98	3.797(0)	147	x, +y, +z-1
	C14-H···O1	0.93	2.44	2.767(0)	100	x, y, z

Tabela 5-3. Geometria oddziaływań międzycząsteczkowych C-H···O / N-H···O w kryształach soli

sól	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]	graf	kody symetrii
BZF1oxac	C12-H···O2K	0.95	2.65	3.340(5)	130	$R^{2}_{2}(10)$	-x+1, -y, -z+1
	C13-H···O1K	0.95	2.42	3.309(5)	156		-x+1, -y, -z+1
	C11-H···O3K	0.95	2.51	3.356(5)	125		-x+1/2, -y+1/2, -z+1
	C10-H···O4K	0.95	2.72	3.389(5)	152		-x+1/2, -y+1/2, -z+1
BZF1malac	C11-H···O3K	0.93	2.45	3.216(5)	140	$R^{2}_{2}(7)$	-x+1, -y, -z+1
	C12-H···O4K	0.93	2.45	3.301(3)	152	$R^{2}_{2}(7)$	-x+1, -y, -z+1
	C6-H6···O3K	0.93	2.50	3.419(3)	171	$D^{1}_{1}(3)$	x-2, +y+1, +z+1
	C13-H···O1K	0.93	2.60	3.198(3)	123	$R^{1}_{2}(5)$	-x+2, -y+1, -z+1
	C14-H···O1K	0.93	2.65	3.222(3)	120	$R^{1}_{2}(5)$	-x+2, -y+1, -z+1
	C2K-H···O4K	0.96	2.80	3.444(3)	125	$C^{1}_{1}(5)$	x+1, +y, +z
BZF1orotac	C3-H···O3K	0.95	2.38	3.327(7)	172	$D^{1}_{1}(3)$	x+1/2, -y+1/2, +z+1/2
	C12-H···O1K	0.95	2.55	3.280(7)	143	$D^{1}_{1}(3)$	-x+3/2, +y-3/2, -z+1/2
	C12-H···O1K	0.95	2.46	3.240(6)	139	$D^{1}_{1}(3)$	x, +y-1, +z
	N2K-H···O1K	0.99	1.85	2.797(7)	159	$C^{1}_{1}(3)$	-x+3/2, +y+1/2, -z+1/2
BZF1sach	C4K-H···O2K	0.95	2.59	3.415(4)	146	$C^{1}_{1}(6)$	x-1, -y+1/2, +z-1/2
	C5K-H···O1K	0.95	2.27	3.164(4)	158	$C^{1}_{1}(8)$	x-1, +y, +z
	C6-H···O3K	0.95	2.50	3.394(4)	156	$C^{1}_{1}(8)$	x+1, y, z+1
BZF2oxac	C12-H···O2K	0.95	2.34	3.270(4)	167	$R^{2}_{2}(7)$	-x+1, -y+1, -z
	C11-H···O4K	0.95	2.63	3.336(4)	132	$R^{2}_{2}(7)$	-x+1, -y+1, -z
	C3-H···O3K	0.95	2.24	3.256(4)	156	$D^{1}_{1}(3)$	x+1, +y, +z+1
	C7-H···O1	0.95	2.70	3.394(4)	130	$C^{1}_{1}(5)$	x, -y+1/2, z+1/2
BZF2asac	C11-H···O2	0.93	2.67	3.572(4)	165	$D^{1}_{1}(3)$	x, y, z
	N2-H···O2	0.88	2.22	3.015(4)	149	$C^{1}_{1}(6)$	x+1, y, z+1
	N2-H···O4	0.88	2.23	3.093(4)	165	$C^{1}_{1}(6)$	x, y-1,z
BZF2orotac	C3-H···O1K	0.95	2.59	3.449(5)	151	$D^{1}_{1}(3)$	-x+1, -y+1, -z
	C16-H···O3K	0.98	2.50	3.412(6)	154	$D^{1}_{1}(3)$	-x+1, -y+1,-z
	C16-H···O4K	0.98	2.71	3.309(6)	120	$D^{1}_{1}(3)$	x+1, +y+1, +z+1
	C8-H···O2K	0.95	2.67	3.500(5)	146	$D^{1}_{1}(3)$	-x, -y+1, -z+1
	N2K-H···O4K	0.85	2.10	2.899(4)	161	$R^{2}_{2}(8)$	-x, -y, -z
BZF2pyrsac	C11-H···O2K	0.93	2.46	3.349(4)	161	$R^{2}_{2}(7)$	x-1/2, -y+3/2, +z-1/2
	C12-H···O3K	0.93	2.54	3.238(4)	133	$R^{2}_{2}(7)$	x-1/2, -y+3/2, +z-1/2
	C13-H···O1K	0.93	2.27	3.195(4)	173	$D^{1}_{1}(3)$	-x+2, -y+1, -z+2
BZF2acetr	N2K-H···O2K	0.90	2.00	2.888(4)	171	$D^{1}_{1}(3)$	-x+2, -y+1, -z+2

Tabela 5-4. Geometria oddziaływań C-H···O / N-H···O pomiędzy cząsteczkami ko-formerów w ko-kryształach

ko-kryształ	typ oddziaływań	D-H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [°]	kody symetrii
BZF1**malonac**	C2K-H···O1K	1.00	2.80	3.433(5)	121	x, +y+1, +z
BZF1**sucac**	C2K-H···O1K	0.99	2.68	2.809(1)	87	-x+1, +y, -z+3/2
	C4K-H···O3K	0.99	2.77	2.810(1)	82	-x+1/2, -y+3/2, -z+1
BZF1**fumac**	C2K-H···O1K	0.97	2.67	3.443(5)	137	-x+1, -y+1, -z+2
	C2K-H···O2K	0.97	2.50	2.791(2)	97	-x, -y+1, -z+2
BZF1**isopthac**	C5K-H···O3K	0.93	2.80	3.591(0)	144	x+1,+y,+z
BZF1**heksadient**	C9K-H···O1K	0.93	2.88	3.712(1)	149	-x+1, -y, -z
	C11K-H···O1K	0.93	2.71	3.597(1)	159	-x+1, -y, -z
BZF1**asac**	C3K-H···O3K	0.95	2.58	3.374(5)	141	-x+1/2, +y+1/2, -z+3/2
	N2K-H···O3K	0.95	2.29	3.175(4)	154	-x+1/2, +y+1/2, -z+3/2
BZF1**ibupr**	C2K-H···O2K	0.95	2.91	3.820(4)	161	x, +y+1, +z
	C7K-H···O1K	1.04	2.69	3.560(4)	142	x, +y+1, +z
BZF1**naprox**	C2K-H···O2K	0.93	2.84	3.698(6)	155	x-1, +y, +z
	C14K-H···O1K	0.96	2.70	3.331(7)	124	-x, +y-1/2, -z+1/2
BZF1**barbac**	C3K-H···O2K	0.97	2.35	3.271(4)	159	x+1,+y,+z
	N2K-H···O3K	0.90	2.03	2.924(2)	173	-x+1,-y+1,-z
BZF2**mesac**	C5K-H···O4K	0.96	2.69	3.612(6)	161	x+1,+y,+z
BZF2**meobac**	C3K-H···O1K	0.95	2.57	3.164(3)	121	-x+1, +y-1/2, -z+1/2+1
	C4K-H···O3K	0.95	2.69	3.621(3)	167	-x+1, +y-1/2, -z+1/2+1
BZF2**h3cynam**	C2K-H···O1K	0.93	2.59	3.483(1)	163	-x+1,-y+1, -z+1
	C8K-H···O1K	0.93	2.83	3.709(1)	157	-x+1,-y+1, -z+1
BZF2**fenpir**	C3K-H···O3K	0.93	2.73	3.655(2)	174	x, +y+1, +z
BZF2**ibupr**	C2K-H···O2K	0.93	2.89	3.806(3)	170	x-1, +y, +z
	C9K-H···O2K	0.96	2.75	3.814(3)	179	x-1, +y, +z

[S6]

Ilościowa analiza oddziaływań niekowalencyjnych w strukturze krystalicznej badanych kompleksów molekularnych dla cząsteczek BZF1 i BZF2 oraz ko-formerów

Tabela 6-1. Ilościowa analiza (%) oddziaływań niekowalencyjnych w jednoskładnikowych kryształach związków **BZF1** i **BZF2** (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związków **BZF1** i **BZF2**)

związek wyjściowy	C···C	C···H	C···N	C···O	H···C	H···H	H···N	H···O	N···C	N···H	N···N	N···O	O···C	O···H	O···N	O···O
BZF1 (A)	0.1	24.5	0.0	1.6	19.2	35.4	4.6	2.8	0.0	6.3	0.0	0.0	1.0	4.0	0.0	0.6
BZF1 (B)	0.1	24.6	0.0	1.3	18.5	36.6	4.5	2.9	0.0	6.4	0.0	0.0	1.5	2.8	0.0	0.7
BZF1 (C)	0.1	24.7	0.0	1.3	18.4	36.7	4.5	2.9	0.0	6.4	0.0	0.0	1.5	2.8	0.0	0.7
BZF1 (D)	0.1	24.6	0.0	1.5	19.2	35.3	4.6	2.0	0.0	6.3	0.0	0.0	1.0	4.0	0.0	0.6
BZF2 (A)	0.2	21.0	0.0	1.0	15.9	45.1	4.3	2.7	0.0	5.5	0.0	0.0	0.8	3.3	0.0	0.2
BZF2 (B)	1.0	20.6	0.0	1.0	15.4	46.0	3.3	2.8	0.0	5.5	0.0	0.0	0.8	3.4	0.0	0.2

Tabela 6-2. Ilościowa analiza (%) oddziaływań niekowalencyjnych cząsteczek **BZF1** i **BZF2** w ko-kryształach (A-D – symbole cząsteczek symetrycznie niezależnych związków **BZF1** i **BZF2**)

ko-kryształ	C···C	C···H	C···N	C···O	H···C	H···H	H···N	H···O	N···C	N···H	N···N	N···O	O···C	O···H	O···N	O···O
BZF1malonac	9.3	13.4	1.0	2.4	8.4	43.6	0.3	11.3	0.8	4.3	0.0	0.6	0.0	3.2	0.0	0.0
BZF1sucac (A)	9.4	13.1	0.5	2.4	7.3	47.4	0.4	9.4	0.4	4.6	0.0	0.6	1.5	2.9	0.2	0.0
BZF1sucac (B)	9.6	11.8	1.0	2.9	7.5	45.4	0.2	11.6	0.9	4.2	0.0	0.3	1.4	3.2	0.0	0.0
BZF1fumac	5.5	18.2	1.1	2.1	10.4	41.5	0.1	10.8	0.8	4.1	0.0	0.7	0.0	4.6	0.0	0.0
BZF1isophthac (A)	12.7	8.9	1.9	2.0	11.5	39.8	0.5	12.3	1.5	3.9	0.0	0.0	3.1	1.5	0.0	0.0
BZF1isophthac (B)	16.1	6.3	0.9	2.1	9.2	44.1	0.6	9.9	0.8	4.9	0.0	0.0	3.5	1.3	0.0	0.0
BZF1heksadienj	6.9	18.5	0.7	0.1	11.3	42.4	1.8	7.6	0.6	4.9	0.0	0.0	0.7	3.8	0.0	0.6
BZF1heksadient (A)	8.0	16.4	0.5	1.4	7.7	47.7	0.2	7.6	0.5	5.3	0.0	0.0	1.1	3.2	0.0	0.4
BZF1heksadient (B)	9.4	14.7	0.2	1.2	7.7	44.1	2.1	10.0	0.3	4.9	0.0	0.8	1.3	3.4	0.0	0.0
BZF1asac	9.9	12.2	1.1	3.1	7.7	46.0	0.9	9.0	0.6	4.5	0.0	0.2	1.4	3.2	0.0	0.0

BZF1ibupr	7.9	14.9	0.9	2.6	7.5	46.4	0.4	9.3	0.7	4.6	0.0	0.3	1.5	3.0	0.0	0.0
BZF1naprox	0.3	24.6	0.0	1.3	18.0	36.4	0.0	8.5	0.0	5.6	0.0	0.1	1.0	3.5	0.0	0.0
BZF1hydrchn	6.8	17.9	0.0	2.5	13.8	41.7	1.8	4.8	0.0	5.7	0.0	0.0	0.9	3.3	0.0	0.7
BZF1barbac	8.4	10.6	3.8	2.0	4.4	42.1	1.2	16.4	1.2	4.3	0.0	0.4	0.0	3.6	0.5	0.6
BZF2sucac	2.5	16.5	0.5	1.1	9.8	49.7	0.9	9.7	0.4	4.9	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	0.3
BZF2fumac	9.7	9.8	0.4	2.2	5.6	52.7	1.2	9.4	0.4	4.5	0.0	0.0	0.9	2.4	0.0	0.7
BZF2mesac (A)	6.1	14.5	0.1	0.9	12.2	45.7	1.8	9.7	0.1	4.7	0.0	0.2	0.6	3.1	0.0	0.3
BZF2mesac (B)	3.9	14.4	0.8	1.6	13.8	45.1	1.3	10.1	0.7	4.1	0.0	0.0	1.4	2.8	0.0	0.0
BZF2glutac (A)	8.8	10.4	0.4	2.1	4.8	54.9	0.1	9.6	0.9	4.1	0.0	0.0	0.8	2.7	0.4	0.0
BZF2glutac (B)	8.5	9.9	1.0	1.9	4.2	53.5	0.3	12.0	0.6	3.5	0.0	0.7	0.8	3.2	0.0	0.0
BZF2glutac (C)	5.9	13.3	0.9	1.8	5.1	53.8	1.0	9.2	0.8	4.2	0.0	0.0	0.5	2.9	0.0	0.6
BZF2glutac (D)	8.4	10.5	0.9	2.0	6.1	54.5	0.4	8.3	0.7	4.1	0.0	0.0	0.7	2.6	0.0	0.7
BZF2meobac	3.8	18.3	0.0	0.3	16.4	42.0	1.2	8.9	0.0	4.8	0.0	0.4	0.4	0.5	3.5	0.0
BZF2h3cynam (A)	7.7	11.7	0.1	1.2	11.4	49.6	2.3	7.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	2.6	0.0	0.0
BZF2h3cynam (B)	5.2	16.1	0.0	0.0	15.5	44.8	1.0	8.5	0.0	4.7	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0
BZF2h4cynamt (A)	4.2	15.3	0.6	1.5	17.3	43.9	1.2	7.1	0.4	4.4	0.0	0.0	2.1	2.9	0.0	0.5
BZF2h4cynamt (B)	4.6	14.6	0.3	1.5	12.0	48.2	1.3	8.7	0.3	4.5	0.0	0.0	0.6	2.9	0.0	0.0
BZF2h4cynamt (C)	4.6	14.4	0.3	1.5	12.4	47.1	1.3	9.5	0.3	4.5	0.0	0.0	0.6	3.0	0.0	0.5
BZF2h4cynamt (D)	4.3	15.4	0.5	1.6	16.5	44.6	1.2	6.8	0.5	4.5	0.0	0.0	0.6	2.8	0.0	0.5
BZF2h4cynamj (A)	5.4	14.3	0.3	1.6	12.5	46.5	1.4	9.2	0.0	4.6	0.0	0.0	0.6	3.0	0.0	0.4
BZF2h4cynamj (B)	4.3	16.2	0.6	1.4	17.3	43.9	1.2	7.1	0.5	4.4	0.0	0.0	0.6	2.8	0.0	0.5
BZF2h4cynamj (C)	5.4	14.2	0.3	1.5	12.1	46.9	1.5	9.3	0.3	4.6	0.0	0.0	0.5	3.1	0.0	0.4
BZF2h4cynamj (D)	4.6	16.0	0.5	1.2	17.2	42.9	1.4	7.1	0.4	4.5	0.0	0.0	0.7	2.8	0.0	0.7
BZF2fenpir	3.0	15.8	0.7	2.2	12.5	46.8	0.1	8.1	0.9	3.5	0.0	0.4	3.6	10.8	0.4	0.0
BZF2pyrcarbac	9.9	9.7	1.1	1.2	7.8	53.0	0.7	7.7	1.1	3.3	0.1	0.3	0.1	3.7	0.3	0.0
BZF2dhbac (A)	3.0	17.1	0.0	2.2	12.9	46.3	0.4	9.3	0.0	4.9	0.0	0.0	1.4	1.5	0.0	0.9
BZF2dhbac (B)	5.2	14.7	0.2	1.7	16.9	45.9	1.8	4.6	0.2	4.6	0.0	0.0	1.2	1.8	0.0	0.0
BZF2ibupr	7.5	12.0	0.7	1.8	7.3	52.7	1.2	7.9	0.6	4.3	0.0	0.0	0.5	2.7	0.0	0.8
BZF2hydrchn	4.9	15.2	0.0	1.2	16.7	46.0	1.2	6.0	0.0	5.0	0.0	0.0	1.0	2.8	0.0	0.0

Tabela 6-3. Ilościowa analiza (%) oddziaływań niekowalencyjnych **$[HBZF]^{+}$** w solach

sól	C···C	C···H	C···N	C···O	H···C	H···H	H···N	H···O	N···C	N···H	N···N	N···O	O···C	O···H	O···N	O···O
BZF1oxac	16.4	5.1	1.7	2.0	9.2	27.8	0.0	31.1	1.7	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	1.1	0.0
BZF1malac	9.8	13.1	0.5	3.2	6.5	38.1	0.3	22.0	0.6	0.4	0.0	0.8	0.6	1.7	0.0	0.5
BZF1orotac	4.0	18.5	0.6	4.1	16.3	29.7	1.3	18.9	0.6	0.4	0.0	0.8	1.0	3.4	0.0	0.2
BZF1sach	12.0	10.0	1.1	2.5	15.7	29.6	4.7	17.7	1.1	0.7	0.0	0.0	3.6	1.3	0.0	0.0
BZF2oxac	3.2	15.5	0.7	2.3	12.3	39.9	0.1	20.7	0.9	0.4	0.0	0.2	1.4	1.0	0.0	0.5
BZF2orotac	12.5	5.1	2.3	2.1	4.6	48.7	1.4	18.8	0.8	0.6	0.0	0.0	0.6	2.2	0.0	1.3
BZF2pyrsac	10.4	13.5	0.7	2.0	13.5	38.7	3.4	17.2	0.7	0.8	0.0	0.0	2.5	1.2	0.4	0.0
BZF2acetr	7.7	10.6	0.2	0.6	8.0	38.8	1.2	15.8	0.2	1.2	0.0	0.0	0.6	1.5	0.0	0.4

Tabela 6-4. Ilościowa analiza (%) oddziaływań niekowalencyjnych cząsteczek ko-formerów w ko-kryształach

ko-kryształ	ko-former	C···C	C···H	C···N	C···O	H···C	H···H	H···N	H···O	N···C	N···H	N···N	N···O	O···C	O···H	O···N	O···O
BZF1**malonac**	kwas malonowy	0.0	3.6	0.0	0.0	2.3	26.3	11.9	6.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	45.7	1.9	0.0
BZF1**sucac**	kwas bursztynowy (1-4)	0.1	2.7	0.0	0.0	2.7	36.6	11.3	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	37.1	1.3	0.0
BZF1**sucac**	kwas bursztynowy (5-8)	1.6	1.2	0.2	1.3	3.2	34.6	10.1	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	4.5	36.6	0.9	0.9
BZF2**sucac**	kwas bursztynowy	2.3	2.0	0.0	0.0	11.1	30.6	9.8	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	36.8	0.0	0.8
BZF1**fumac**	kwas fumarowy	1.2	2.0	0.0	0.0	3.5	23.9	9.9	5.3	0.0	0.0	0.0	0.0	6.0	35.9	0.2	0.1
BZF2**fumac**	kwas fumarowy	11.4	1.7	0.0	0.5	5.1	27.4	8.2	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	38.1	0.0	2.6
BZF2**mesac**	kwas mezakonowy	0.0	10.4	0.0	0.0	0.8	42.5	7.6	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	35.0	0.0	0.0
BZF2**glutac**	kwas glutarowy (1-5)	1.3	1.0	0.3	0.0	8.1	40.5	8.7	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	32.1	0.5	0.0
BZF2**glutac**	kwas glutarowy (6-10)	1.7	1.3	0.0	0.0	8.7	41.7	8.0	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2	33.0	0.0	1.0
BZF1**isopthac**	kwas izoftalowy	0.0	16.8	0.0	3.8	0.5	39.3	6.4	2.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	30.1	0.0	0.0
BZF1**heksadienj**	kwas 2,4-heksadienowy	2.2	9.6	0.0	1.2	8.8	49.3	3.3	7.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	17.5	0.0	0.8
BZF1**heksadient**	kwas 2,4-heksadienowy (1-6)	0.6	12.2	0.0	0.2	8.4	50.2	3.7	5.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	19.1	0.1	0.0
BZF1**heksadient**	kwas 2,4-heksadienowy (7-12)	0.3	11.6	0.0	1.0	15.5	43.3	3.6	6.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	17.6	0.8	0.8
BZF2**meobac**	kwas 2-metoksybenzoesowy	0.0	16.4	0.0	0.8	10.0	43.4	3.1	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	19.0	0.6	0.0

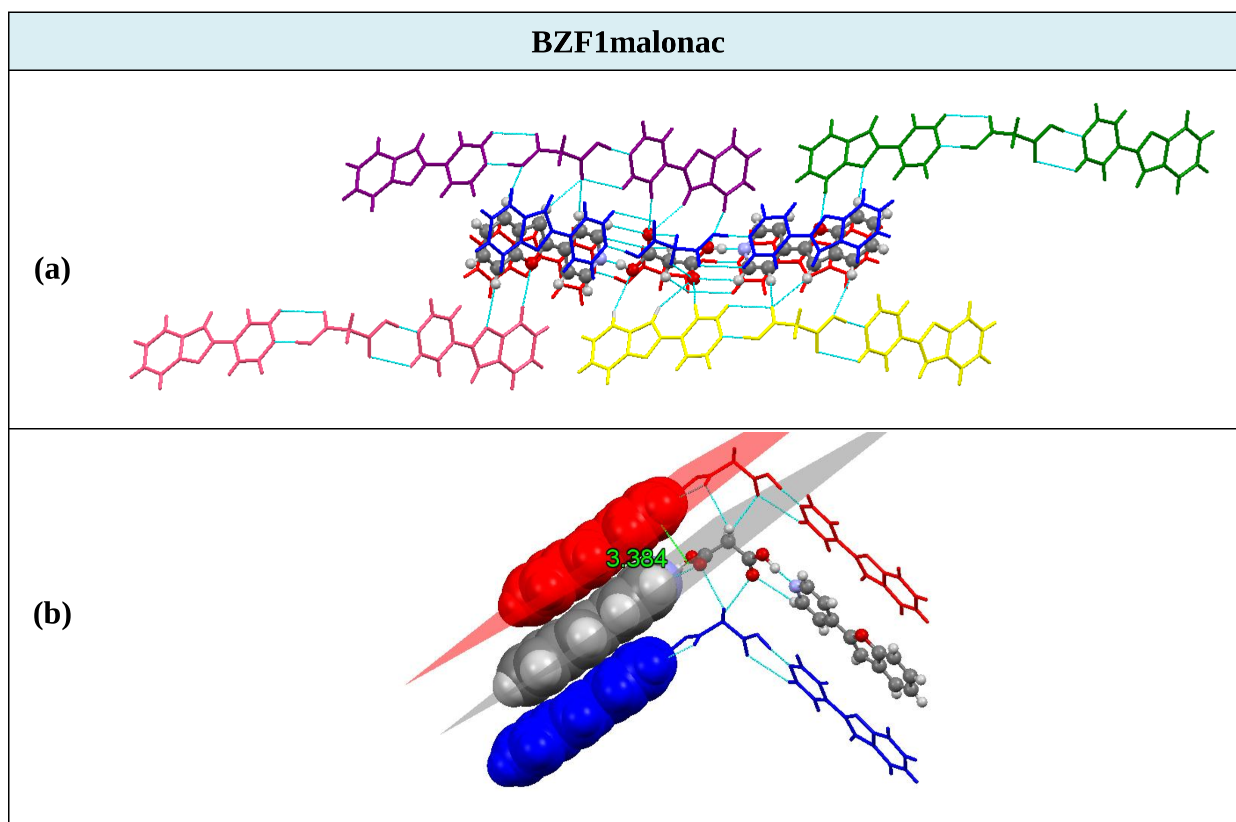
BZF2**h3cynam**	kwas 3-hydroksycynamonowy	3.3	17.0	0.0	0.9	5.6	44.2	5.7	2.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	20.6	0.0	0.0
BZF2**h4cynamt**	kwas 4-hydroksycynamonowy (1-9)	3.0	17.6	0.0	0.0	2.4	49.8	6.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	18.9	0.0	0.6
BZF2**h4cynamt**	kwas 4-hydroksycynamonowy (9-18)	3.5	16.9	0.0	0.0	2.4	49.3	6.1	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	19.2	0.0	0.6
BZF2**h4cynamj**	kwas 4-hydroksycynamonowy (1-9)	3.4	16.5	0.0	0.0	2.1	49.6	6.5	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	19.2	0.0	0.6
BZF2**h4cynamj**	kwas 4-hydroksycynamonowy (9-18)	3.0	16.7	0.0	0.0	2.3	50.2	6.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	18.8	0.0	0.5
BZF2**fenpir**	kwas fenylopirogronowy	0.5	19.8	0.6	0.5	11.6	40.1	3.7	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	16.4	0.6	0.4
BZF2**pyrcarbac**	kwas 2-pirolokarboksylowy	3.1	11.8	1.5	0.3	4.3	43.4	4.7	6.5	0.7	2.2	0.2	0.0	1.8	19.3	0.0	0.0
BZF2**dhbac**	kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy	4.7	13.2	0.2	1.9	1.3	35.4	7.6	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	27.3	0.0	1.3
BZF1**asac**	kwas 4-aminosalicylowy	3.3	14.2	0.7	1.6	8.3	36.6	5.0	6.4	0.5	1.3	0.0	0.2	2.6	18.8	0.4	0.0
BZF1**ibupr**	ibuprofen	0.3	7.1	0.0	0.0	6.7	70.4	2.6	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	9.8	0.2	0.0
BZF2**ibupr**	ibuprofen	0.5	6.6	0.0	0.0	4.8	73.4	2.3	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	9.1	0.0	0.2
BZF1**naprox**	naproksen	0.7	15.3	0.0	0.5	11.7	47.6	3.2	6.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	13.6	0.0	0.3
BZF1**hydrchn**	hydrochinon	0.0	20.3	0.0	0.0	5.9	44.7	9.6	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.4	13.5	0.0	11.3
BZF2**hydrchn**	hydrochinon	0.0	18.3	0.0	0.0	0.0	54.6	10.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	16.7	0.0	0.0
BZF1**barbac**	kwas barbiturowy	5.0	3.1	0.0	0.0	8.1	19.4	4.9	9.5	4.2	1.8	0.0	0.1	2.6	39.7	0.0	1.8

Tabela 6-5. Ilościowa analiza (%) oddziaływań niekowalencyjnych anionowych ko-formerów w solach

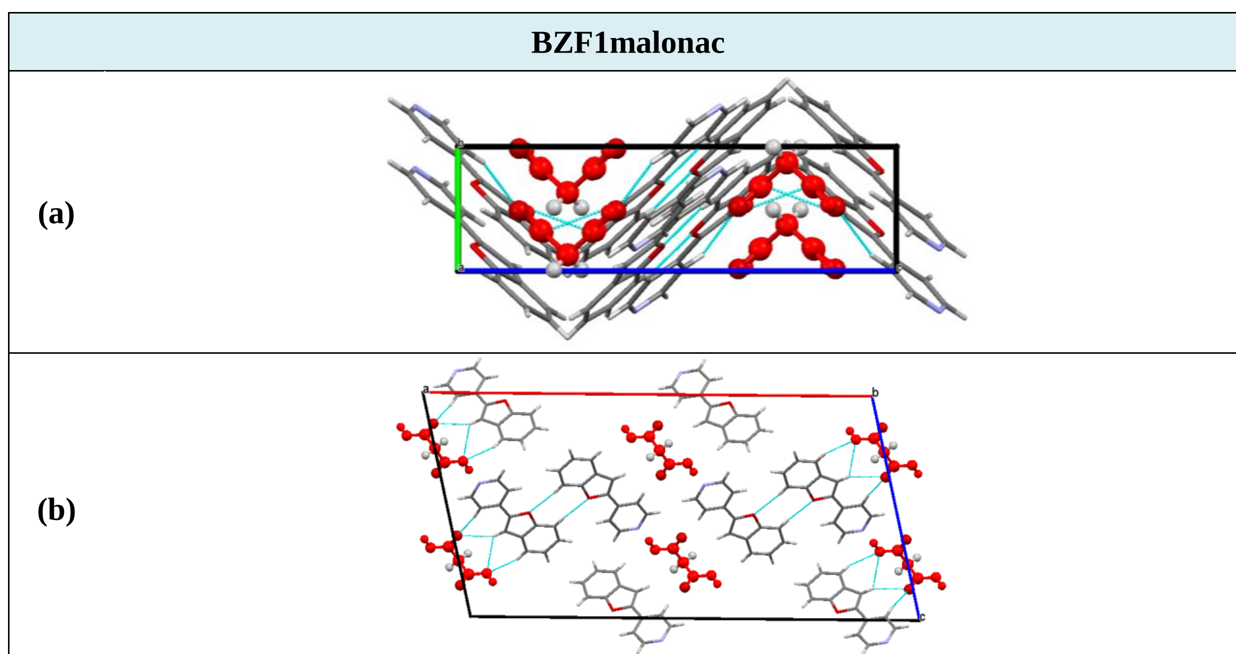
sól	ko-former	C···C	C···H	C···N	C···O	H···C	H···H	H···N	H···O	N···C	N···H	N···N	N···O	O···C	O···H	O···N	O···O
BZF1**oxac**	kwas szczawiowy	2.3	6.5	0.0	1.3	3.7	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.9	68.2	0.0	6.1
BZF2**oxac**	kwas szczawiowy	1.3	3.9	0.6	4.0	1.2	6.0	0.0	4.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	71.8	0.4	2.5
BZF1**malac**	kwas maleinowy	5.7	6.2	0.1	2.2	5.5	20.6	0.1	6.9	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8	46.4	1.2	1.3
BZF1**orotac**	kwas orotowy	1.1	11.0	0.8	3.2	2.8	15.4	0.8	9.6	0.8	3.8	0.2	1.2	5.6	39.3	2.0	2.5
BZF2**orotac**	kwas orotowy	7.6	6.6	1.2	0.0	7.2	17.3	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	46.1	0.0	3.5
BZF1**sach**	sacharyna	0.2	15.2	0.0	2.5	2.0	23.7	1.4	10.1	0.0	8.2	0.0	0.0	0.2	36.3	0.0	0.0
BZF2**pyrsac**	kwas pirydyno-3-sulfonowy	0.0	12.3	0.0	0.5	0.6	32.5	2.1	5.6	0.0	8.2	0.0	0.7	0.0	37.2	0.0	0.0
BZF2**acetr**	kwas 3-acetamido-2,4,6-trijodobenzoesowy	0.8	7.0	0.0	0.0	6.3	14.1	0.0	3.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	20.9	0.0	0.4

[S7]

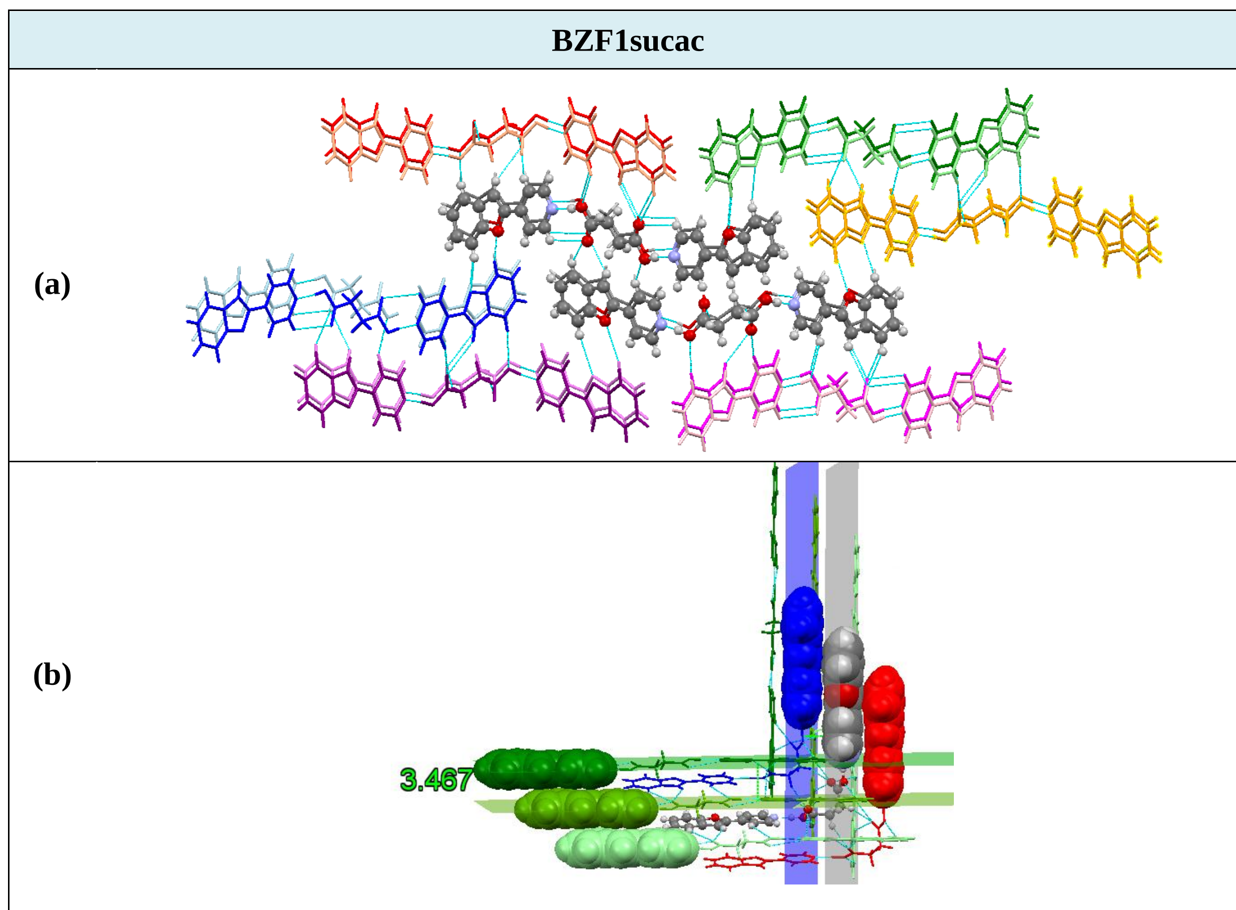
Ułożenie cząsteczek w ko-kryształach



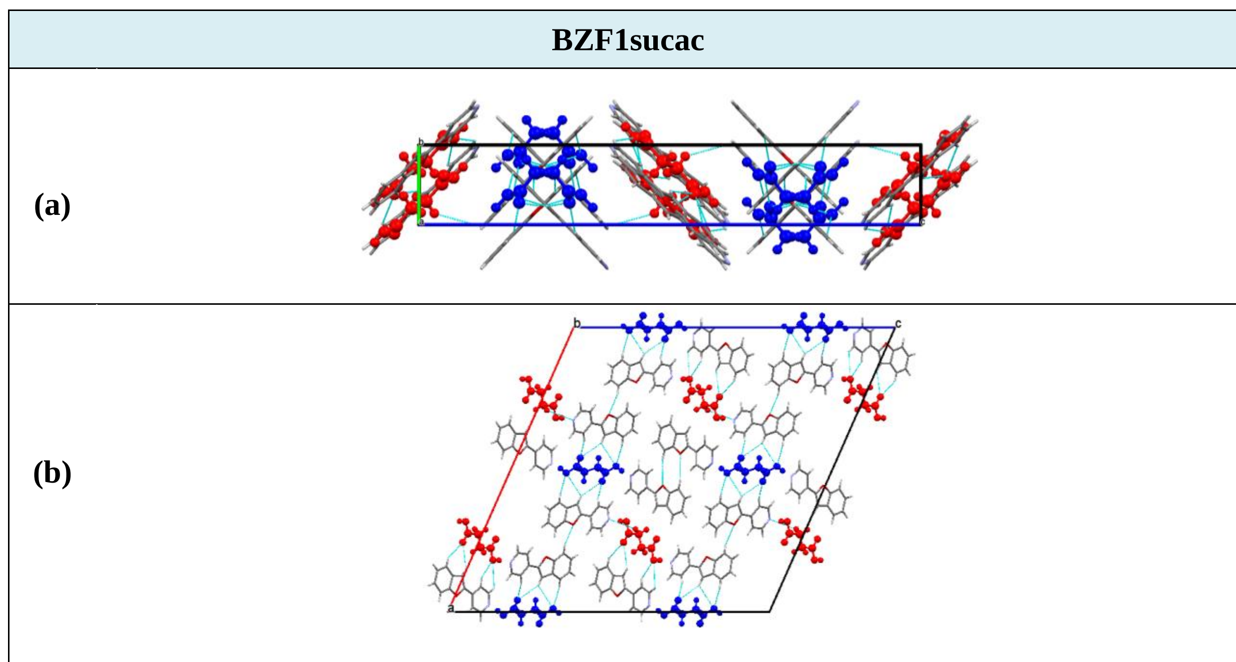
Rys. 7-1. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1malonac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π-π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF1** (b)



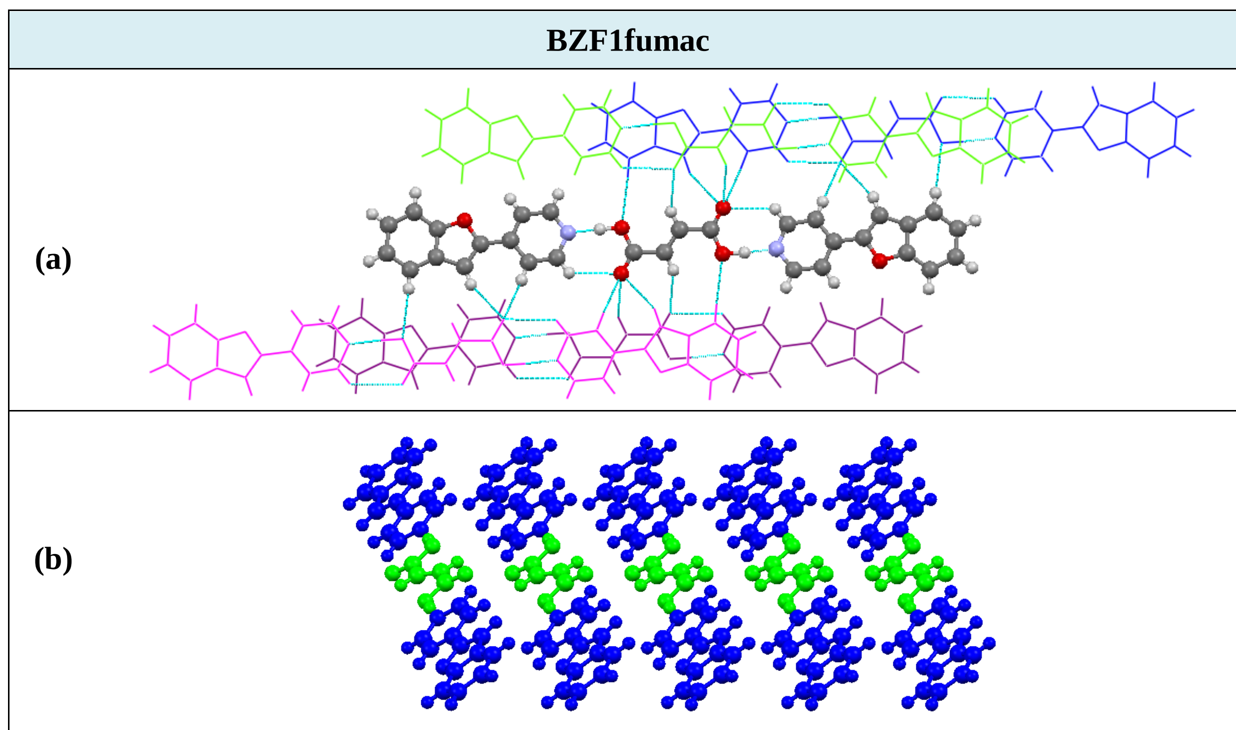
Rys. 7-2. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1malonac** wzdłuż osi krystalograficznych *a* (a) i *b* (b)



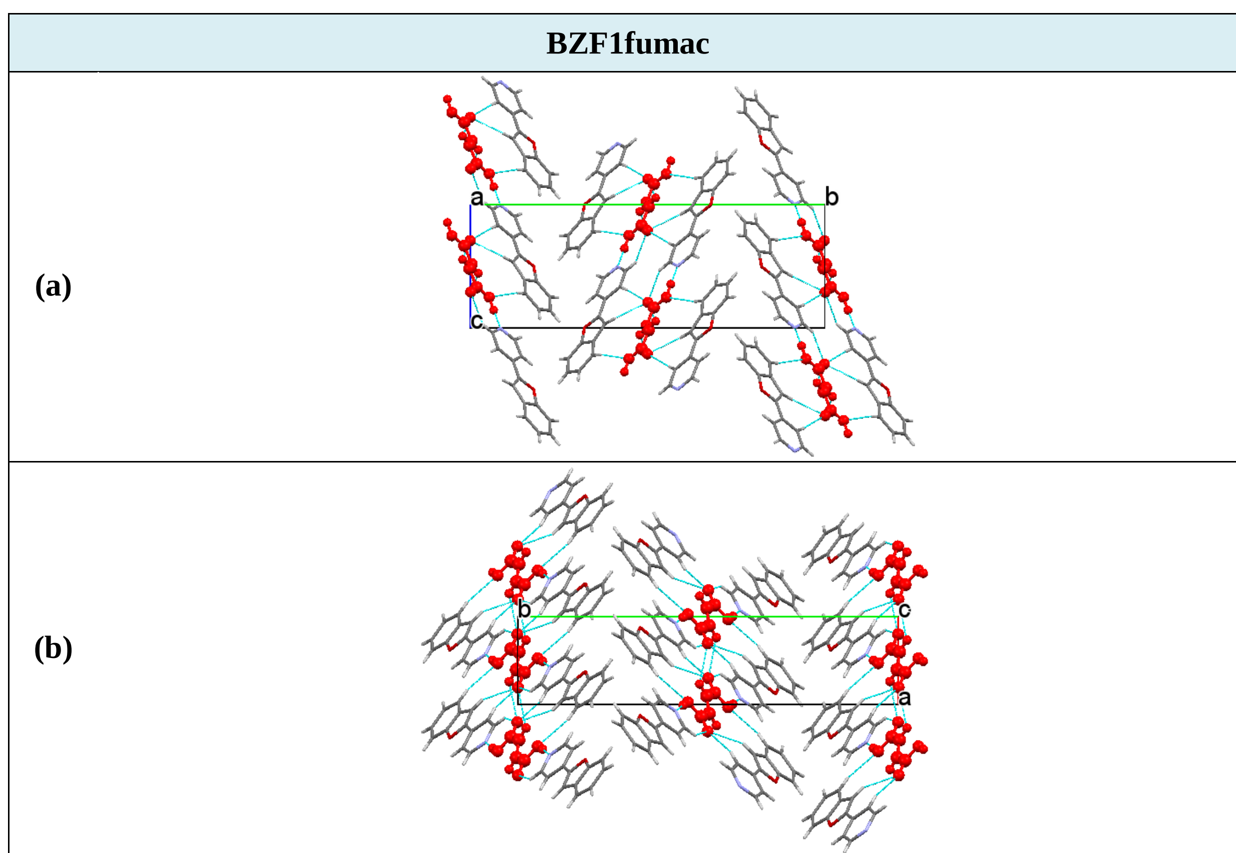
Rys. 7-3. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1sucac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF1** (b)



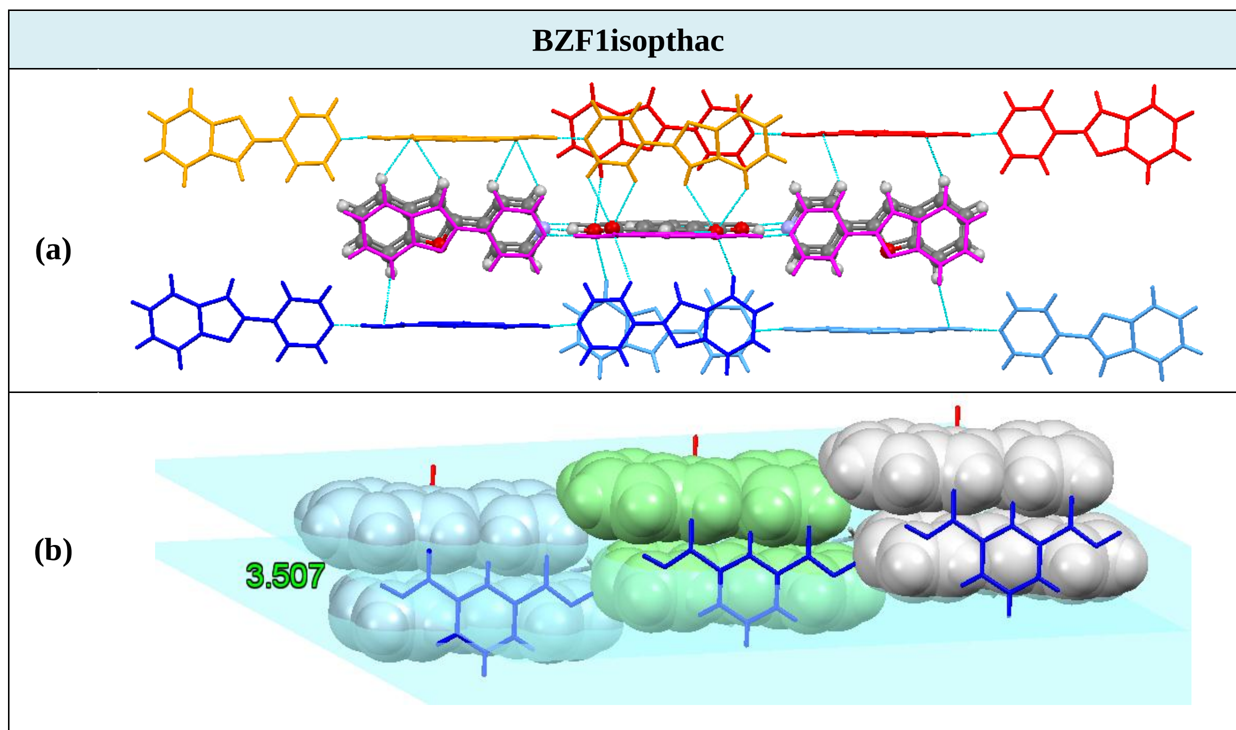
Rys. 7-4. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1sucac** wzdłuż osi krystalograficznych *a* (a) i *b* (b)



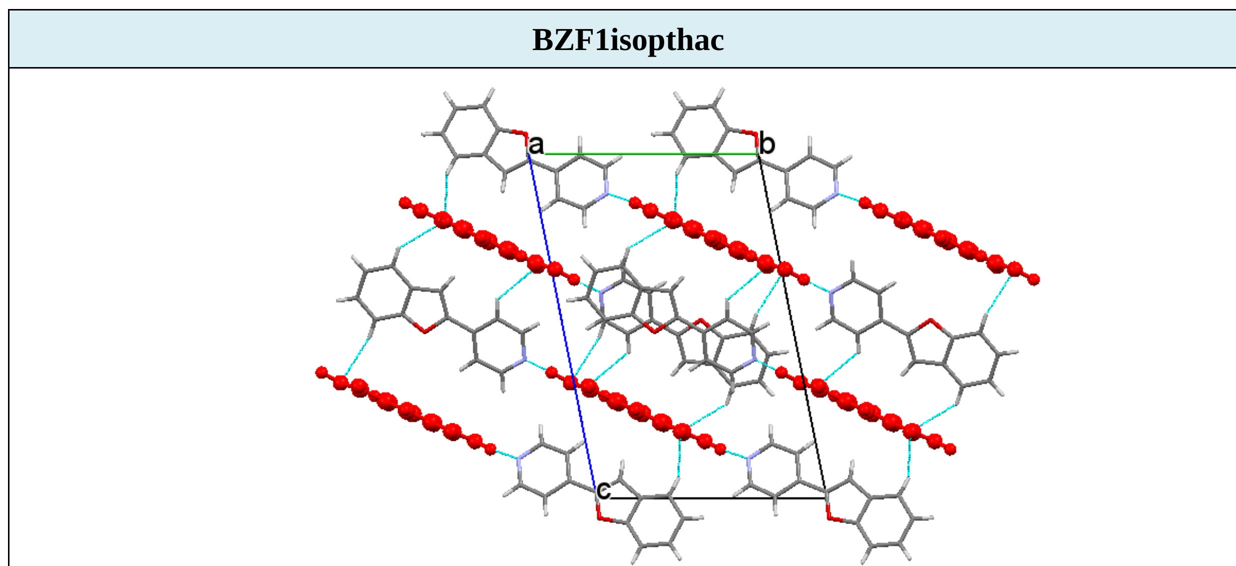
Rys. 7-5. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1fumac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a) oraz warstwy cząsteczek związku **BZF1** (niebieskie) i ko-formera (zielone) widoczne na rzucie wzdłuż osi krystalograficznej *c* (b).



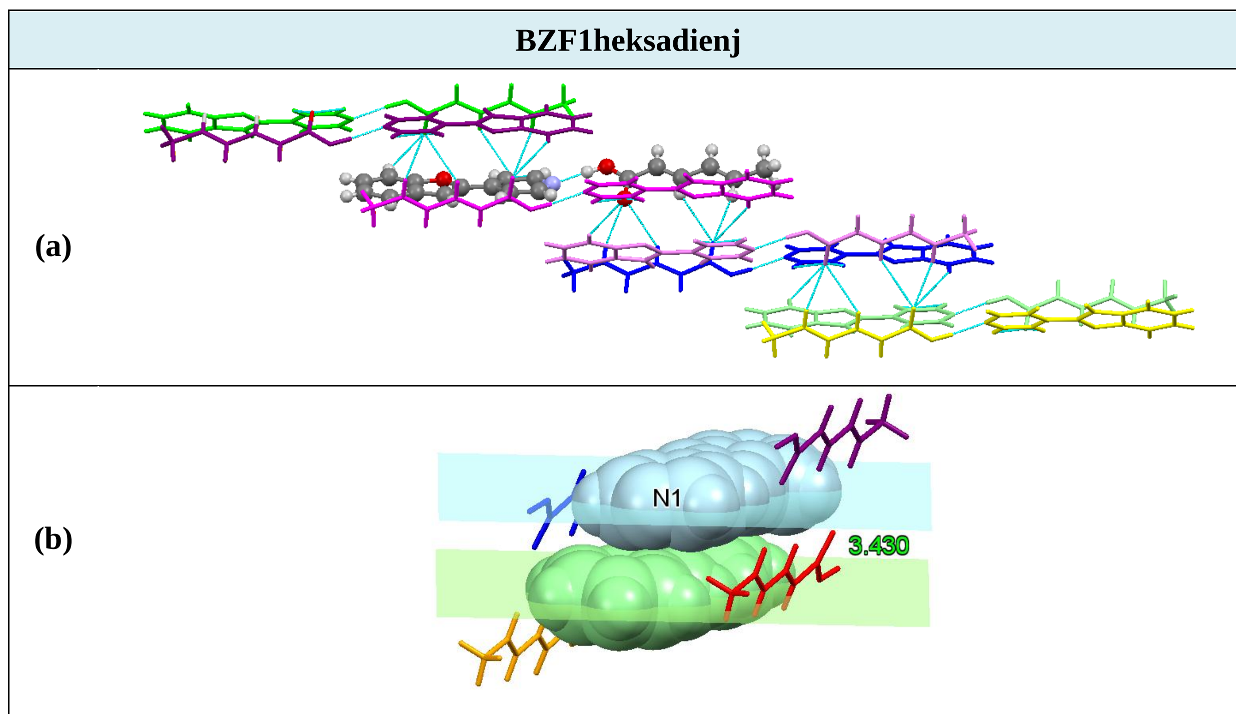
Rys. 7-6. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1fumac** wzdłuż osi krystalograficznych *a* (a) i *c* (b)



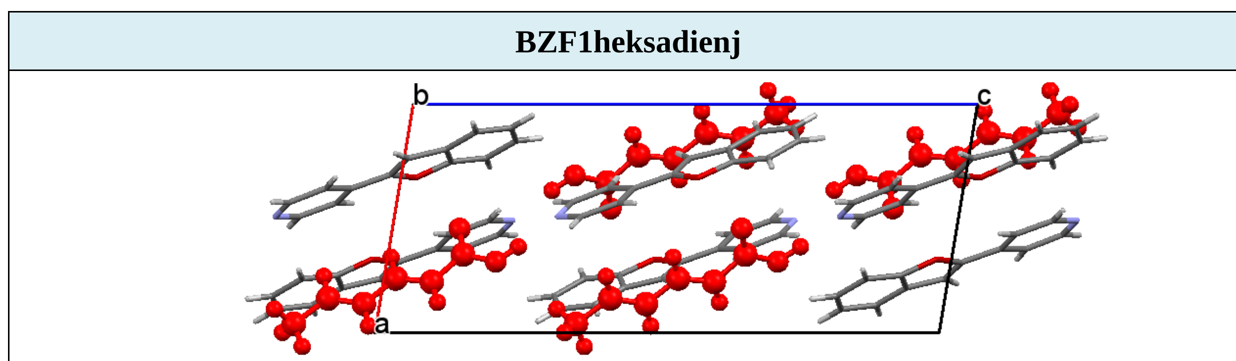
Rys. 7-7. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1isopthac** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami **BZF1** (b)



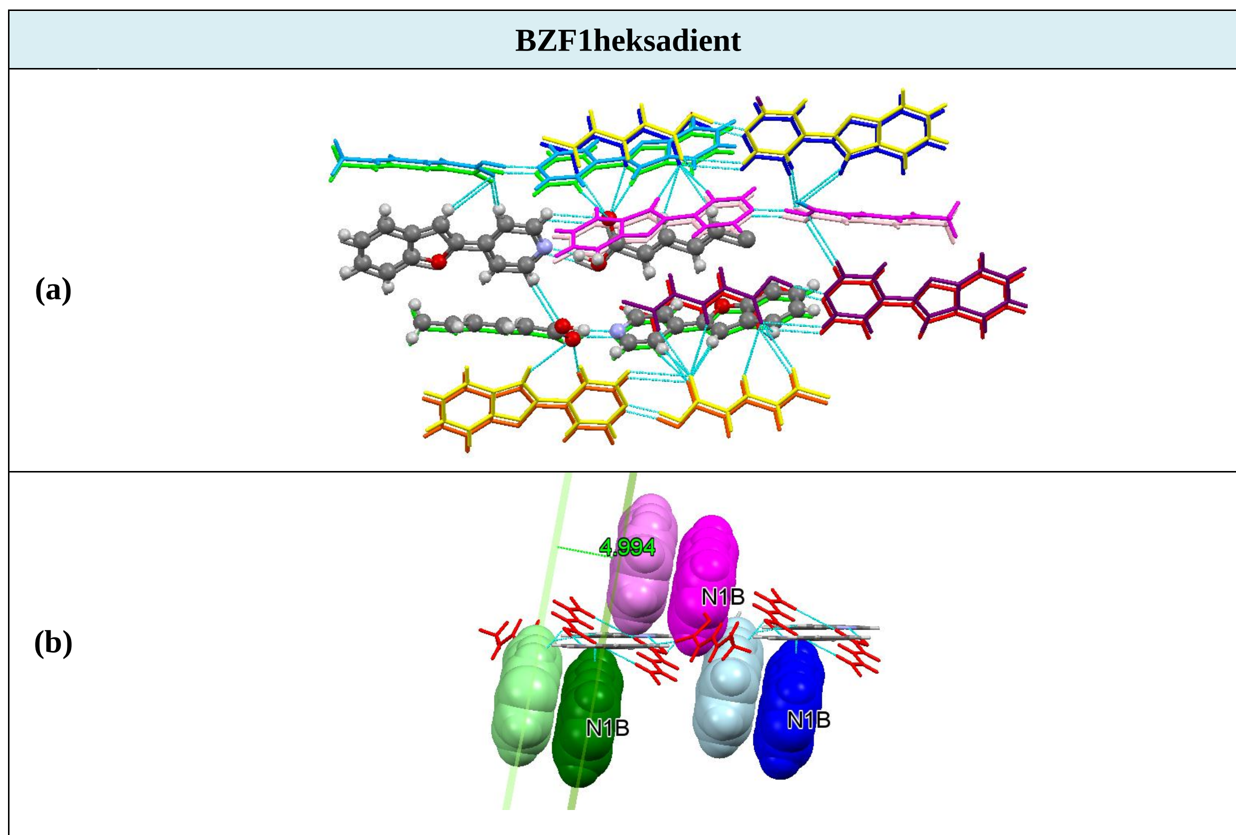
Rys. 7-8. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1isopthac** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



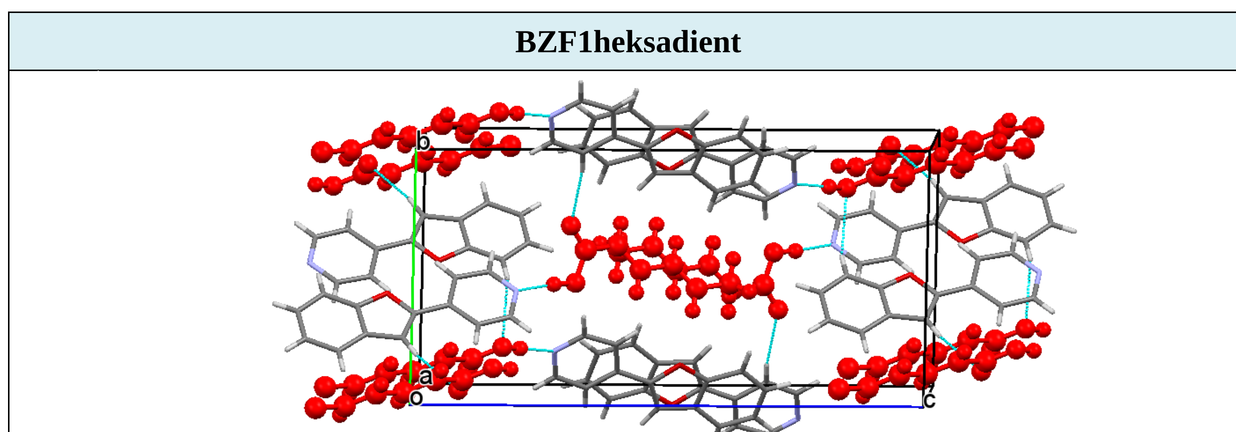
Rys. 7-9. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1heksadienj** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami **BZF1** (b)



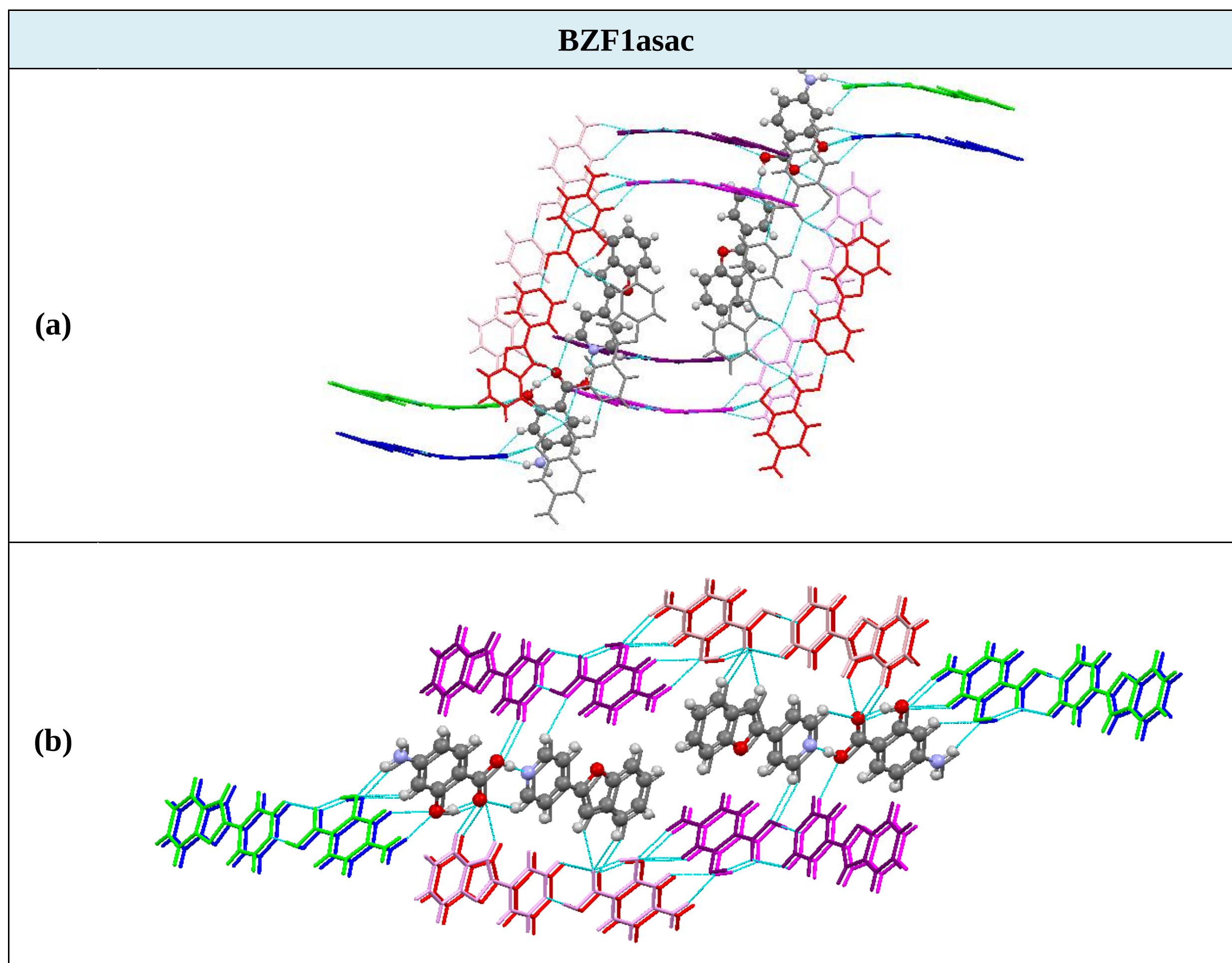
Rys. 7-10. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1heksadienj** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



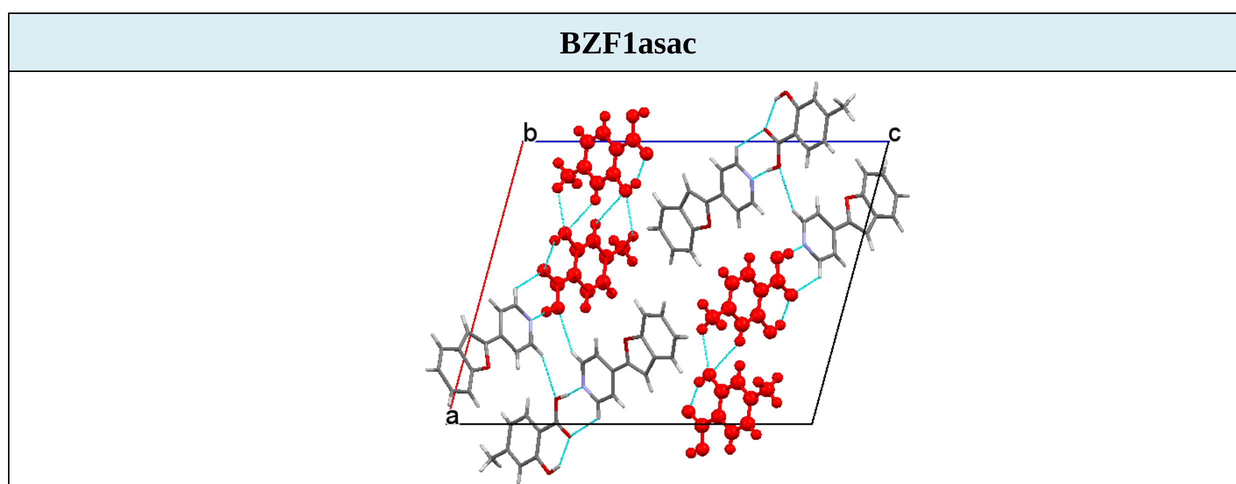
Rys. 7-11. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1heksadient** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty pomiędzy cząsteczkami **BZF1** (b)



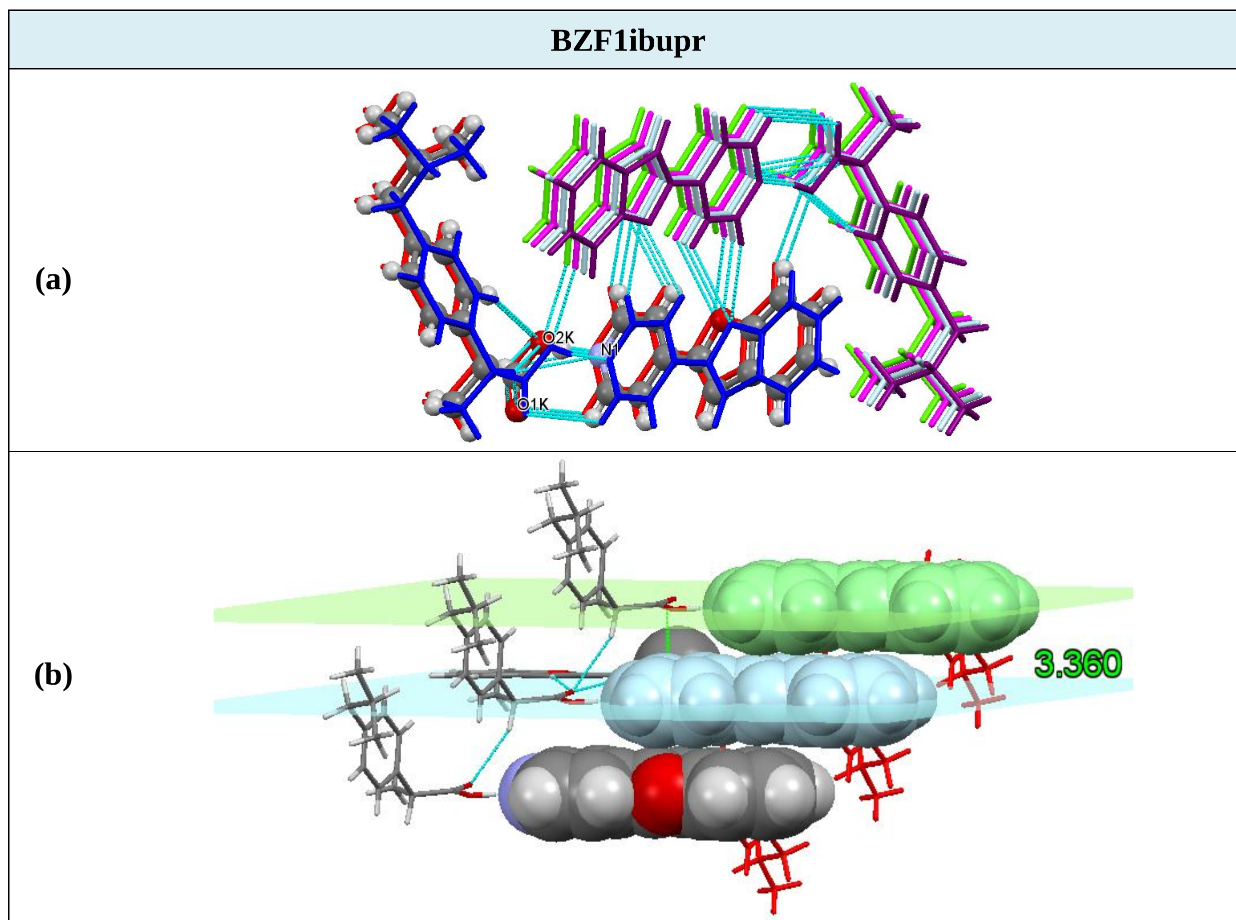
Rys. 7-12. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1heksadient** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



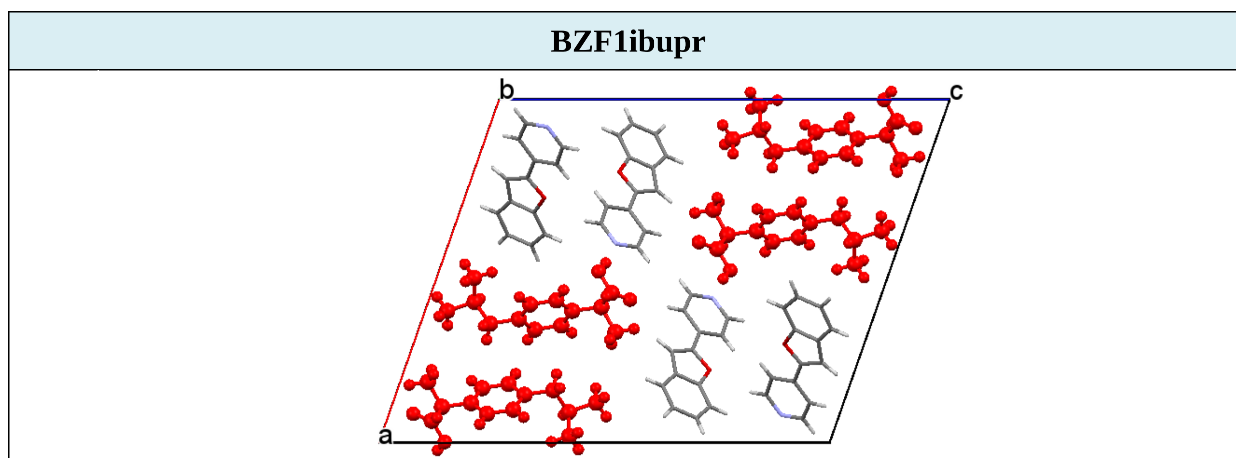
Rys. 7-13. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1asac** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a) oraz wzdłuż osi krystalograficznej *b* (b)



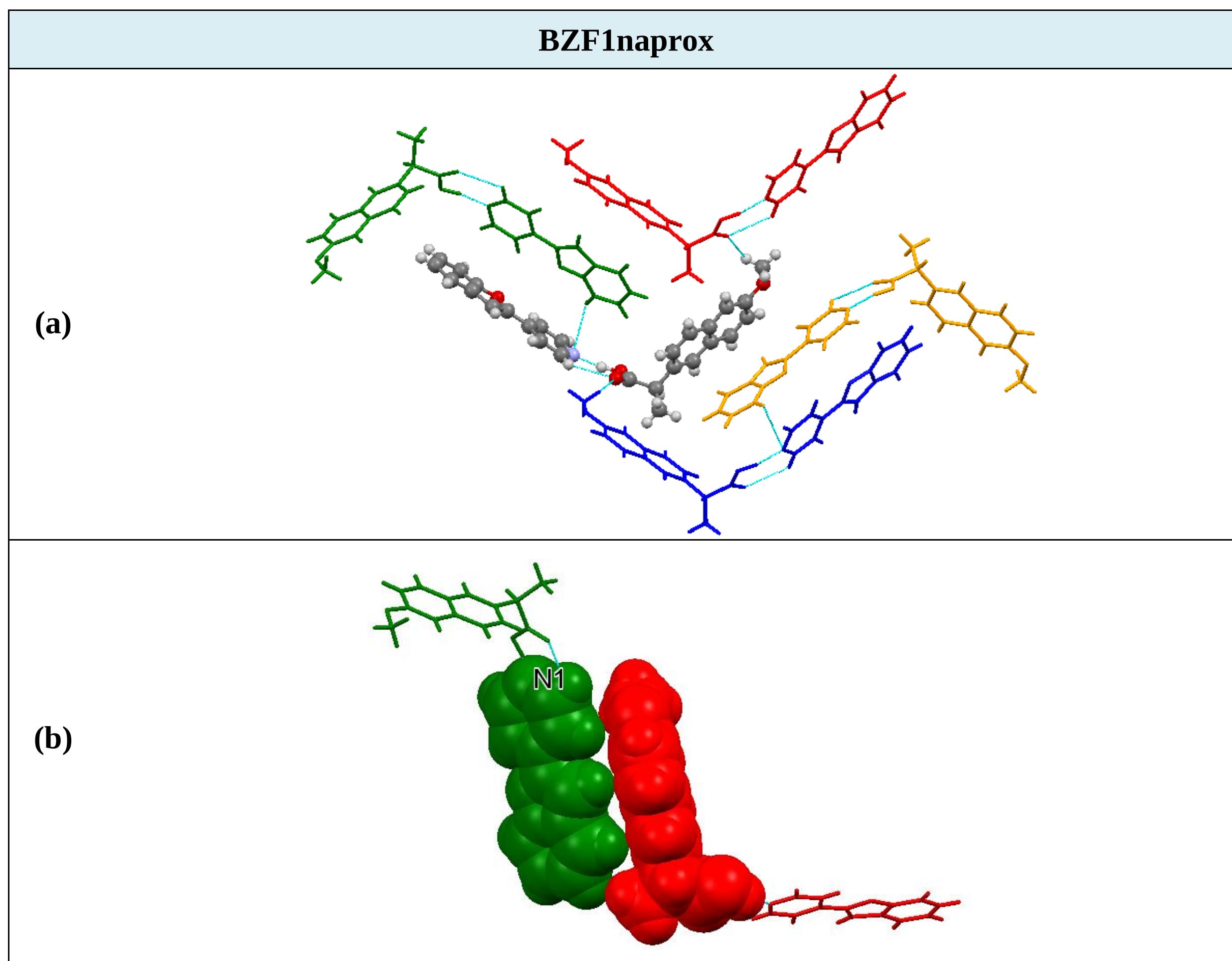
Rys. 7-14. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1asac** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



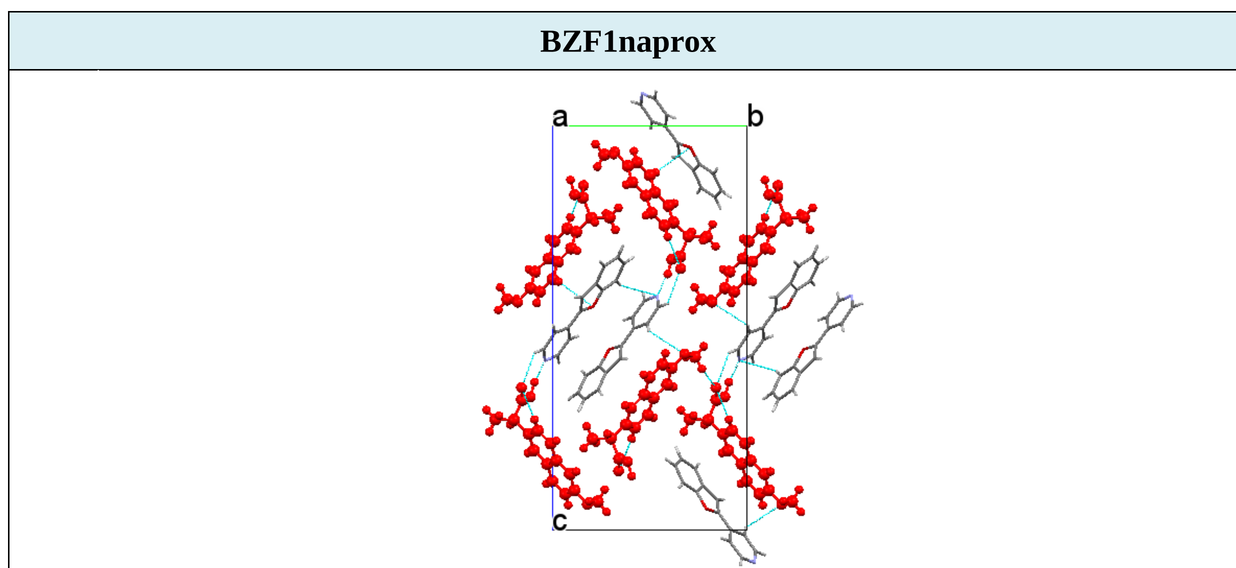
Rys. 7-15. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1ibupr** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami **BZF1** (b)



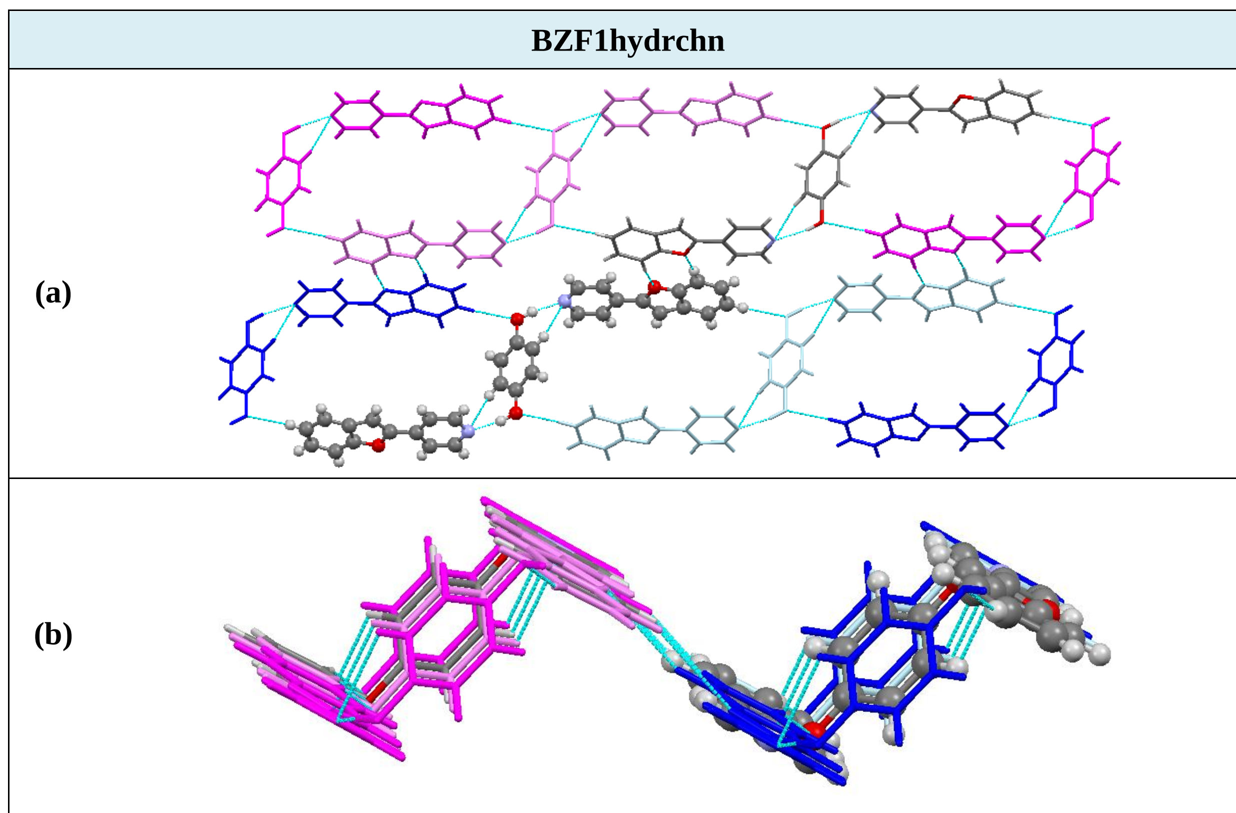
Rys. 7-16. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1ibupr** wzdłuż osi krystalograficznej *b*

BZF1naprox	
(a)	
(b)	

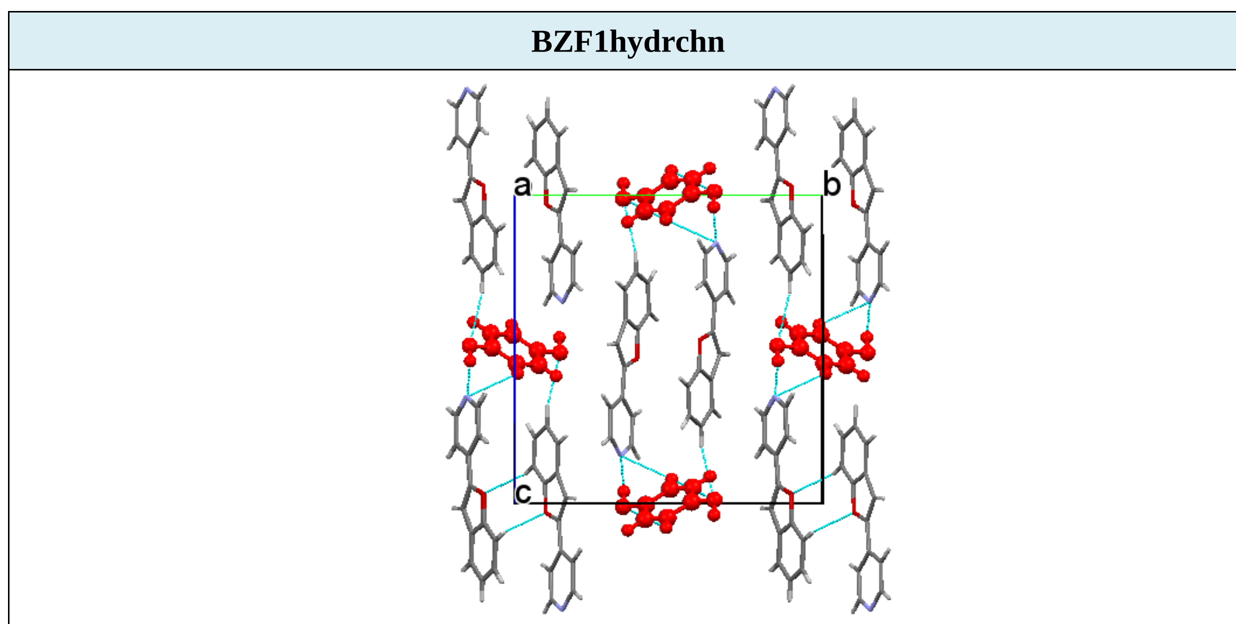
Rys. 7-17. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1naprox** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty C-H···π pomiędzy cząsteczkami **BZF1** i naproksenu (b)

BZF1naprox


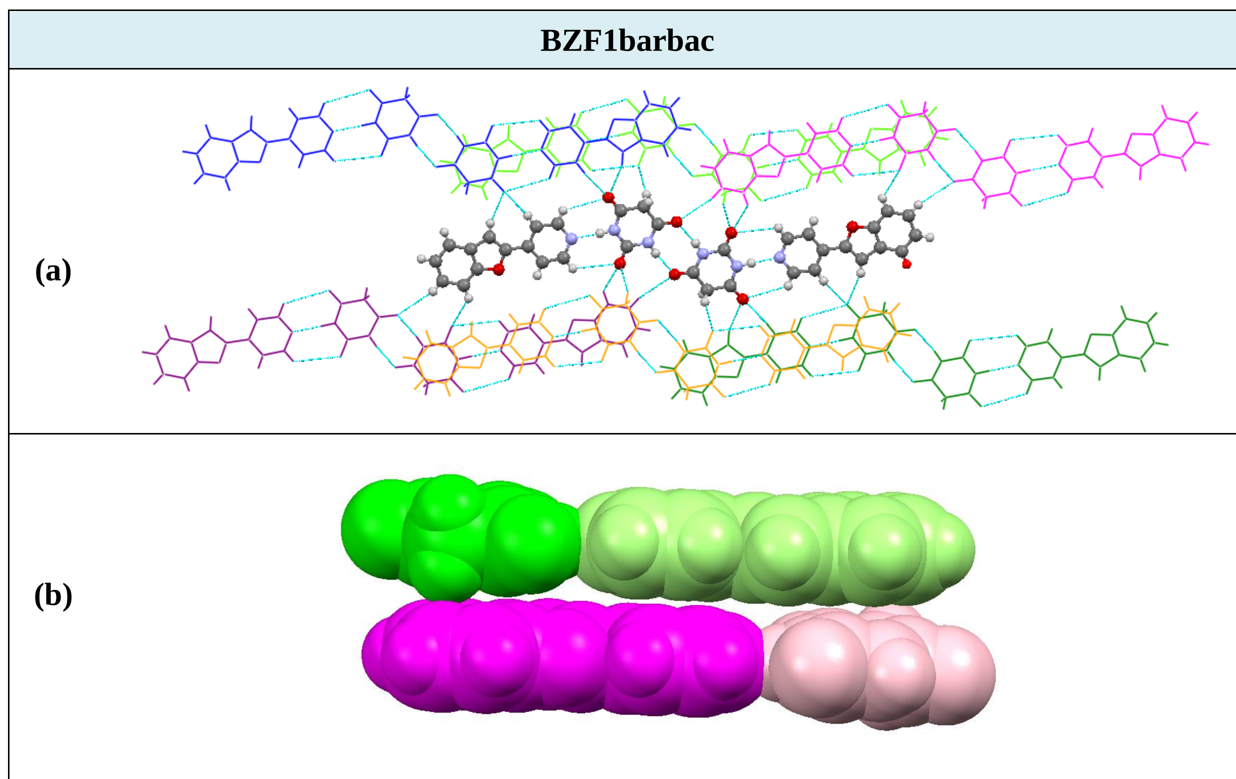
Rys. 7-18. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1naprox** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



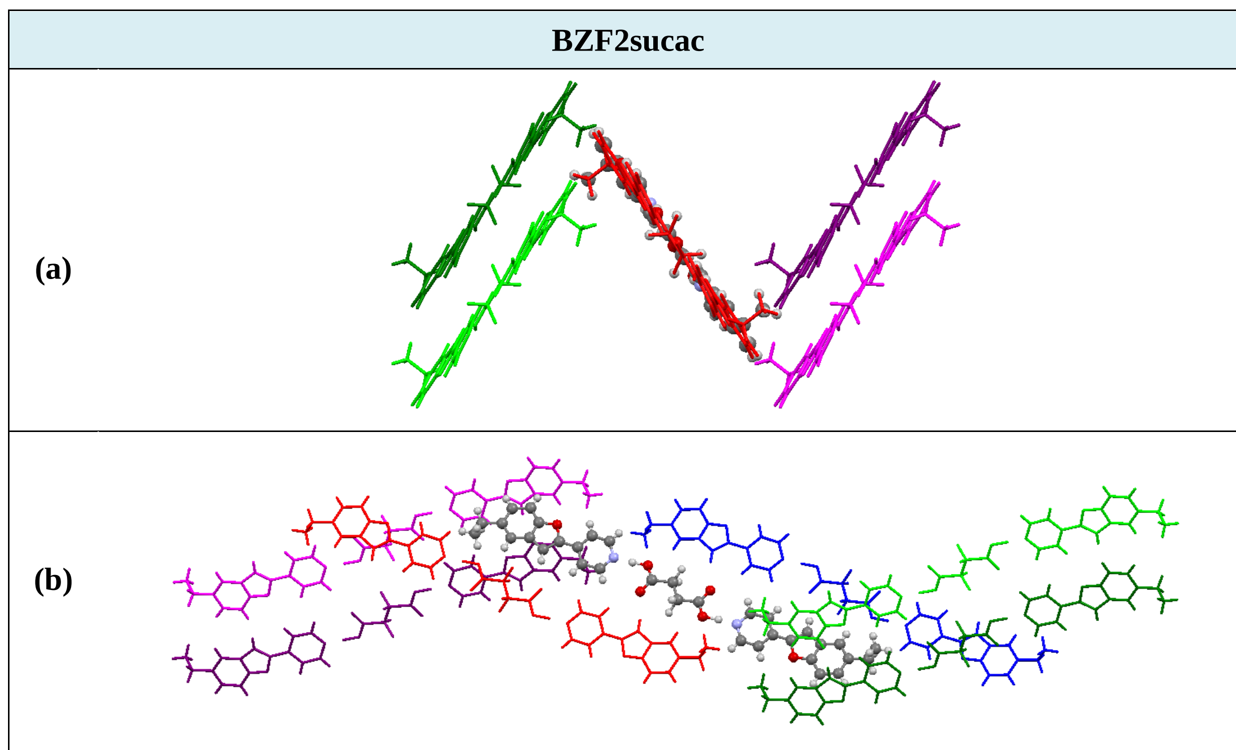
Rys. 7-19. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1hydrchn** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a) oraz wzdłuż osi krystalograficznej *c* (b)



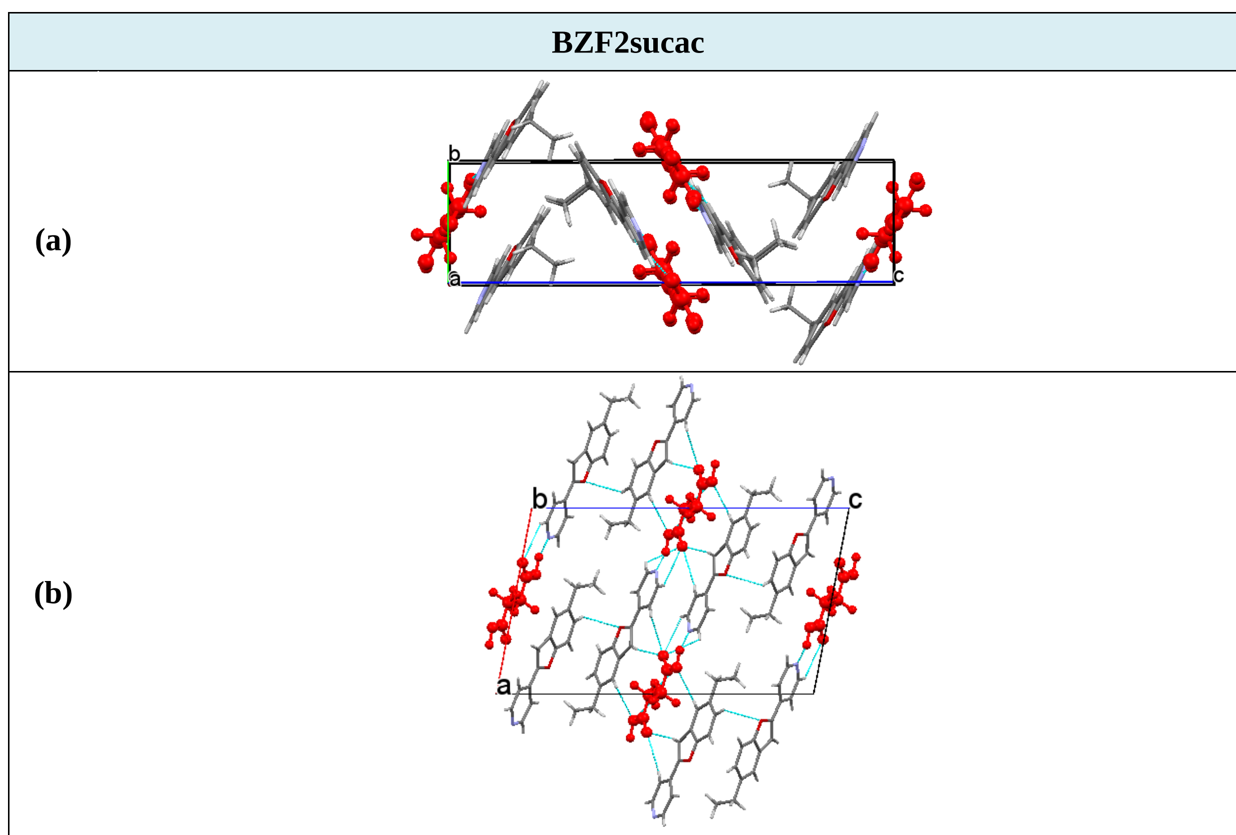
Rys. 7-20. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF1hydrchn** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



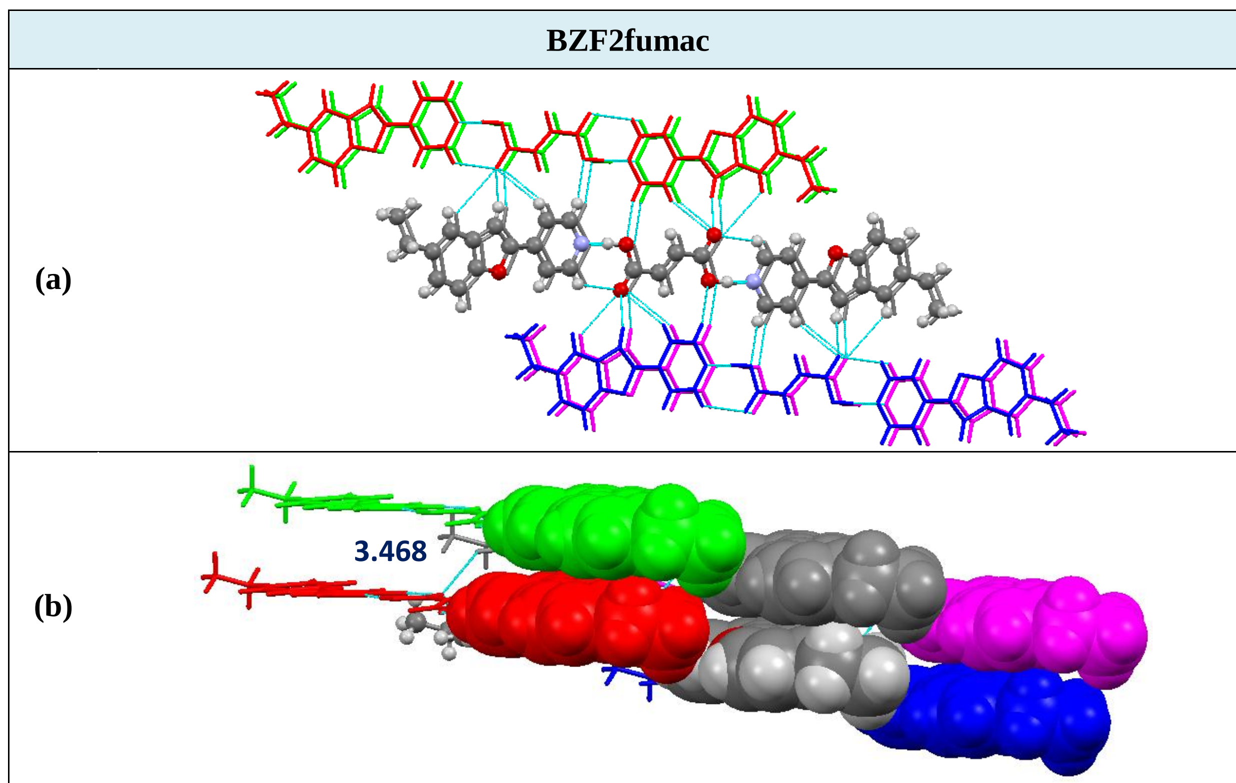
Rys. 7-21. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF1barbac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π−π pomiędzy cząsteczkami **BZF1** i kwasu barbiturowego oraz pierścieniami pirydynowymi (b)



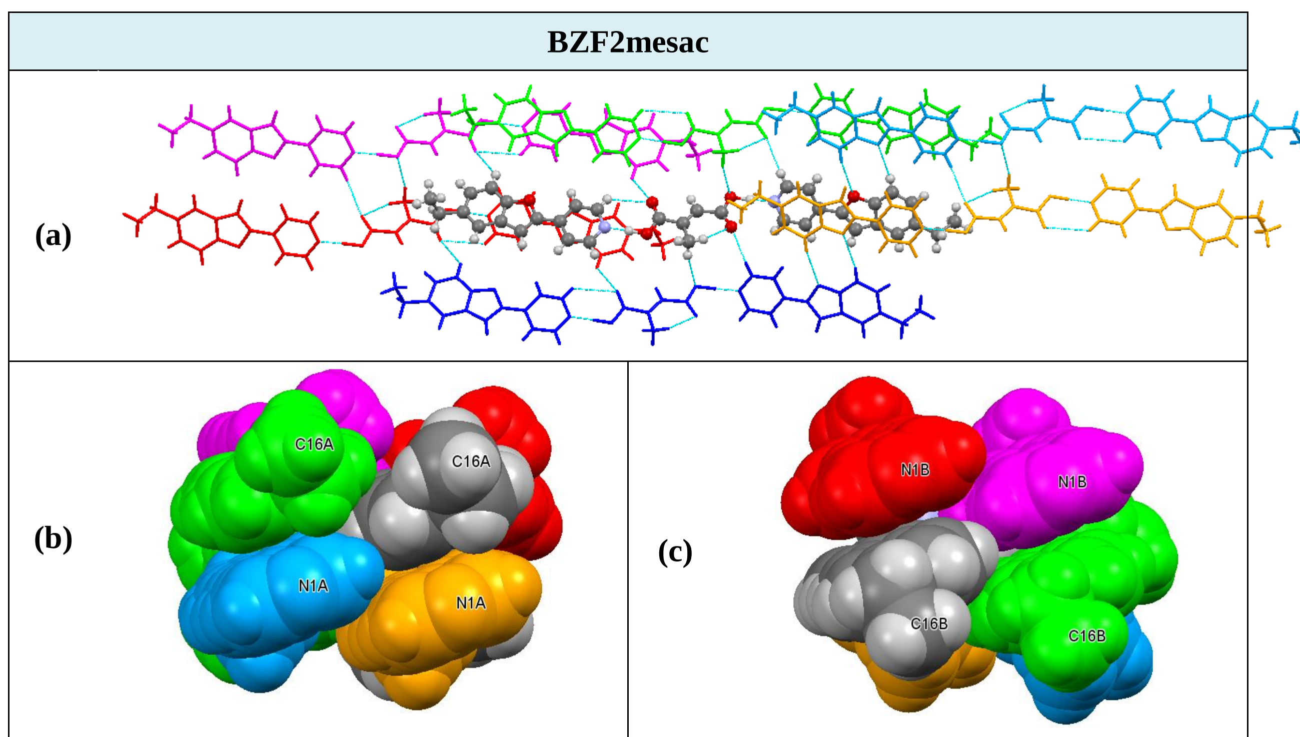
Rys. 7-22. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2sucac** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a) oraz *c* (b)



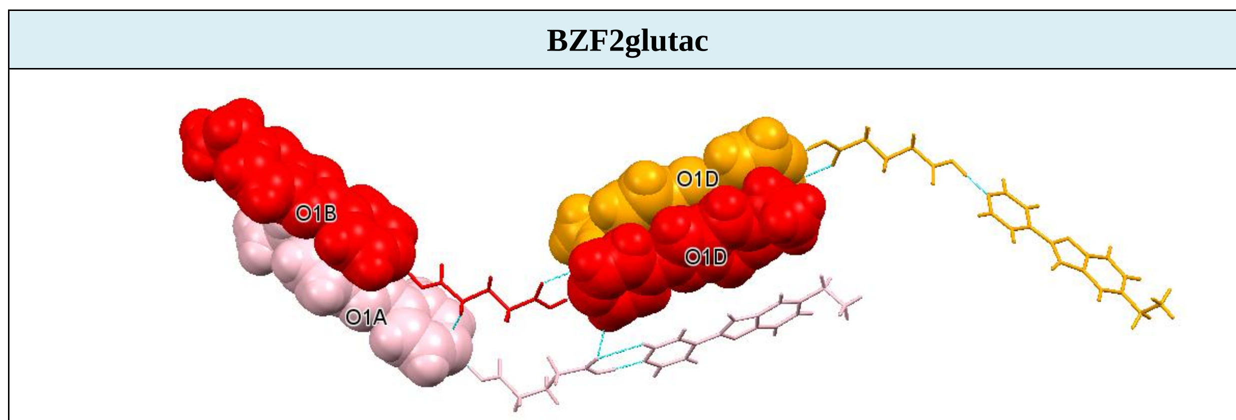
Rys. 7-23. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2sucac** wzdłuż osi krystalograficznych *a* (a) oraz *b* (b)



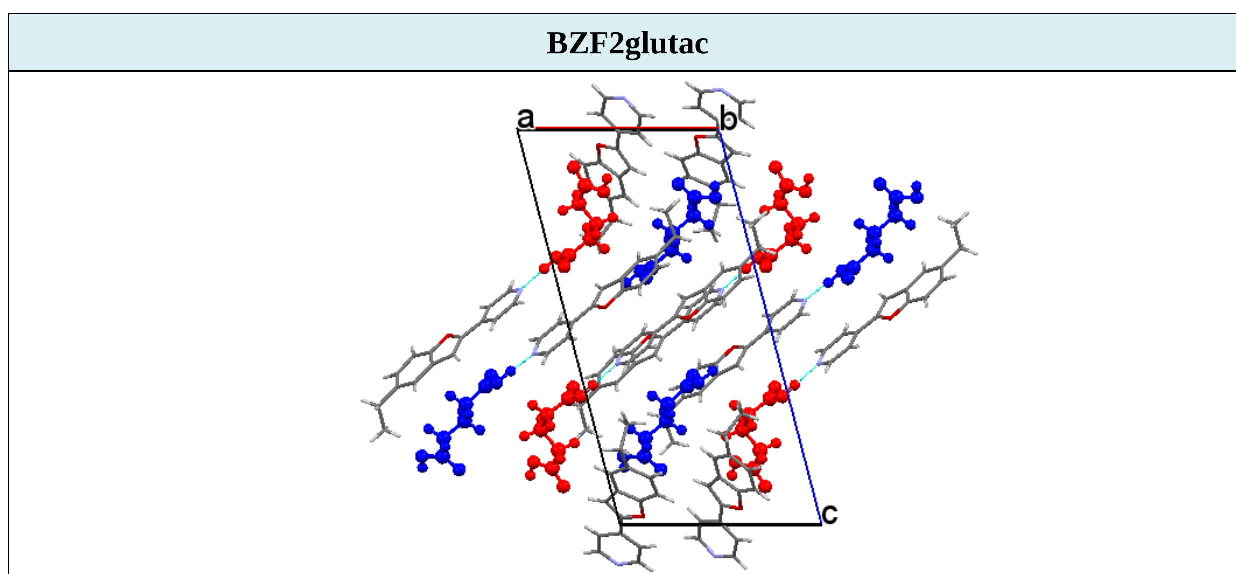
Rys. 7-24. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2fumac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b)



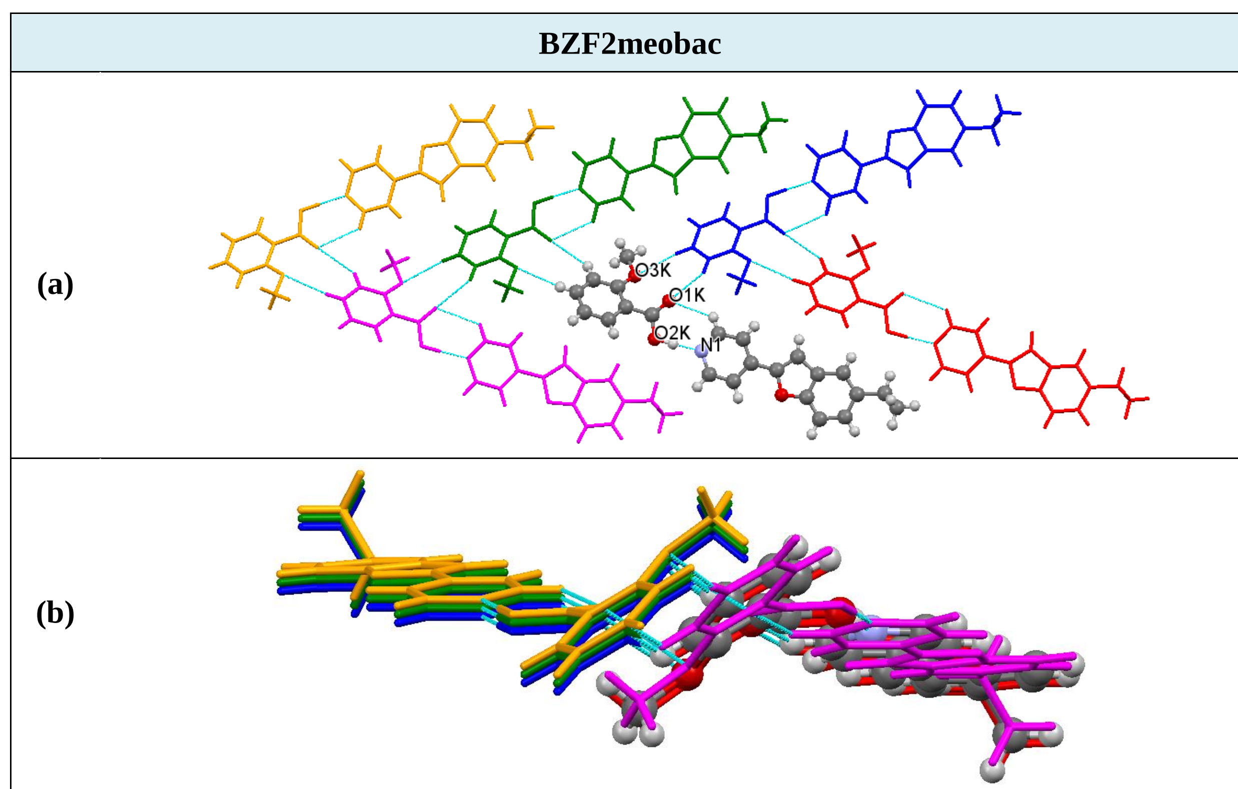
Rys. 7-25. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2mesac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b, c)



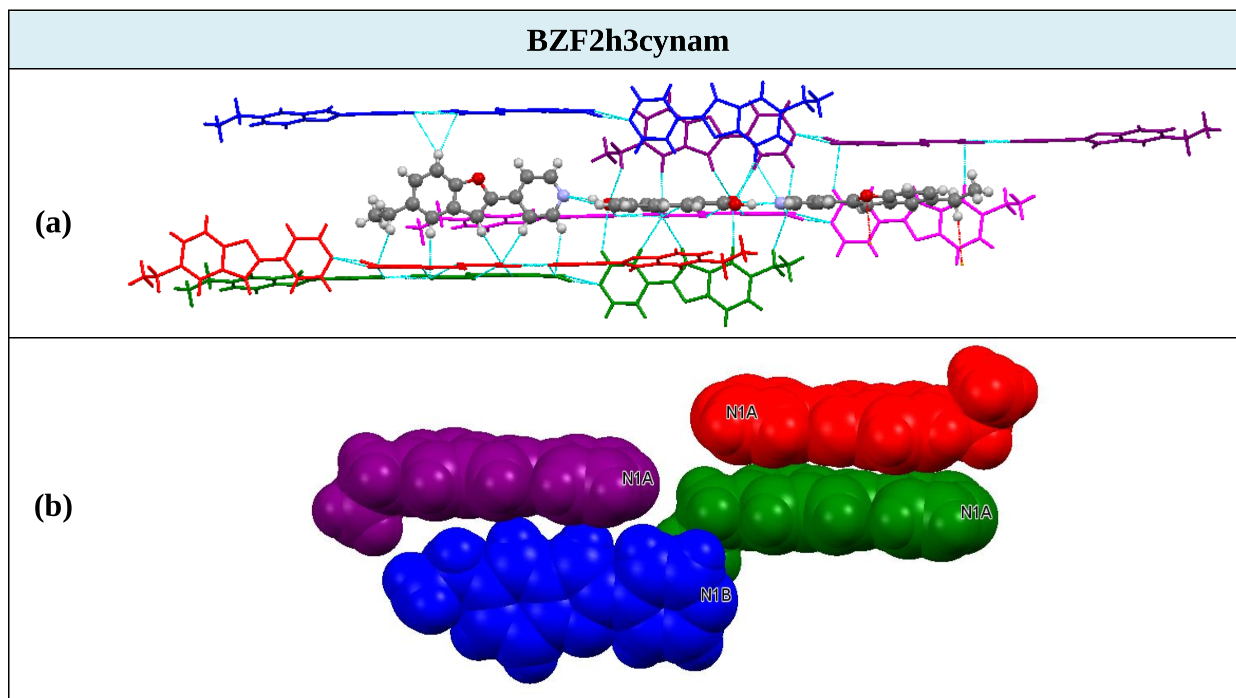
Rys. 7-26. Kontakty typu π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2**



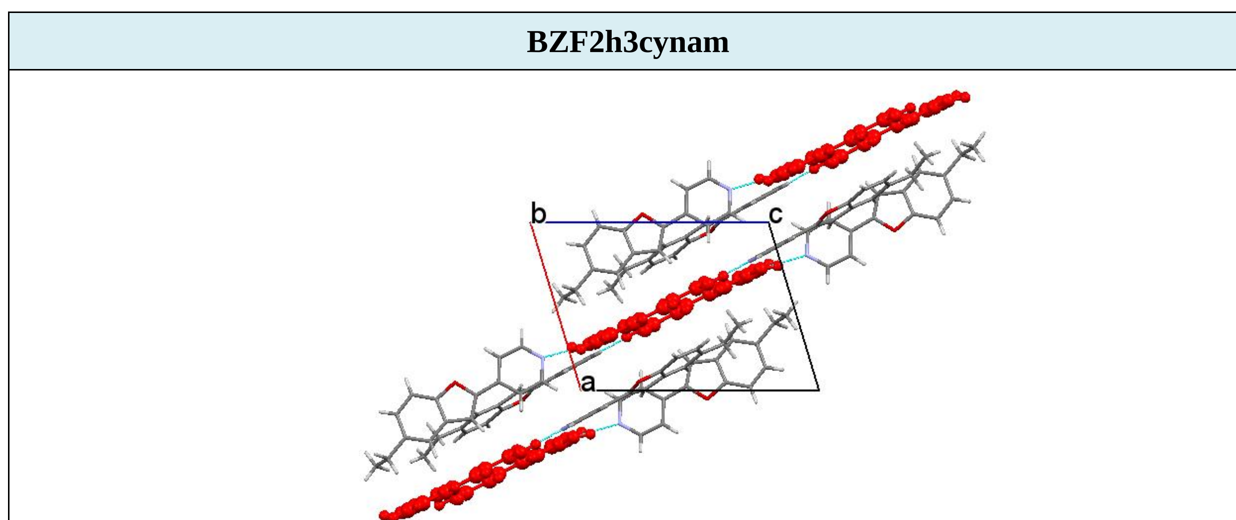
Rys. 7-27. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2glutac** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



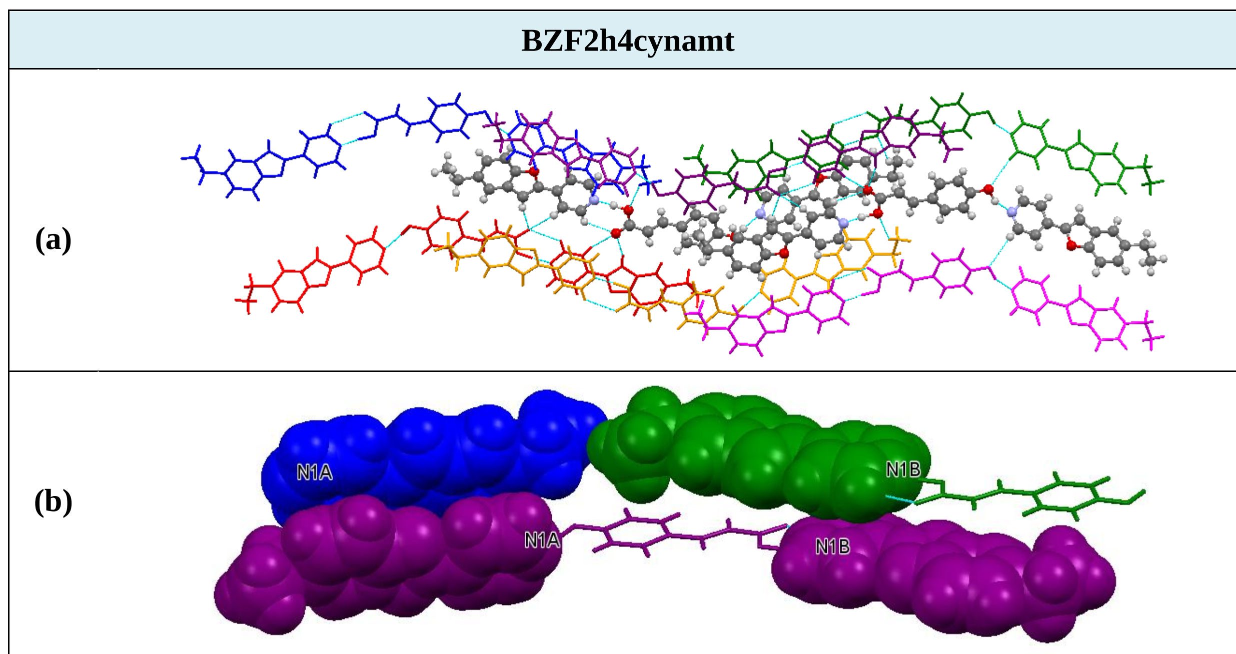
Rys. 7-28. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2meobac** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a) i *b* (b)



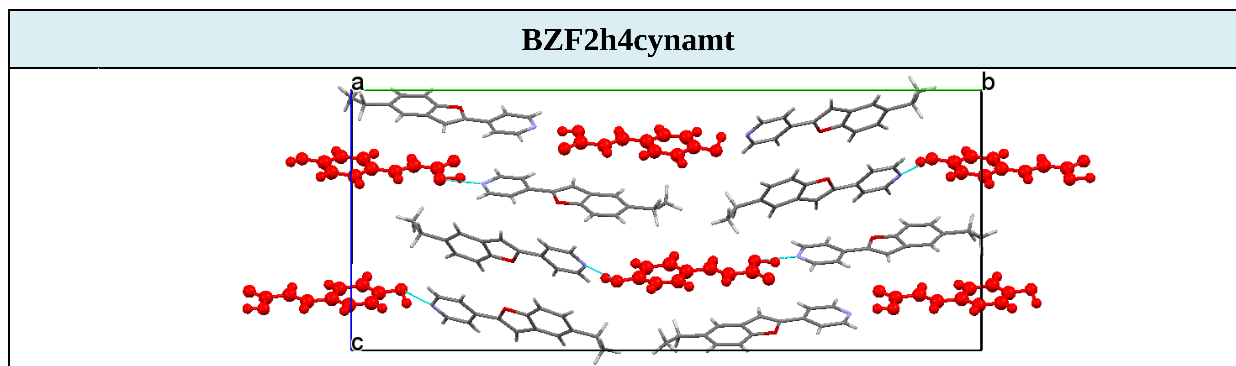
Rys. 7-29. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h3cynam** wzdłuż osi krystalograficznej *c* (a); kontakty typu C-H···π oraz π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b)



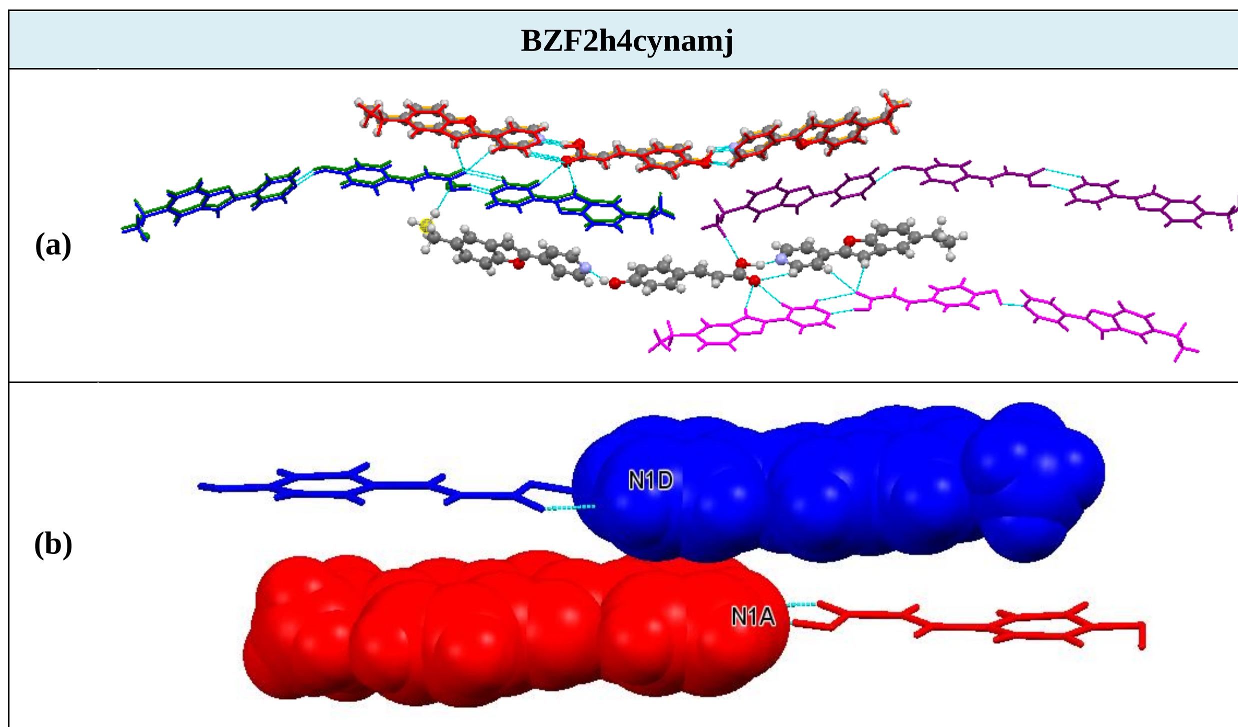
Rys. 7-30. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h3cynam** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



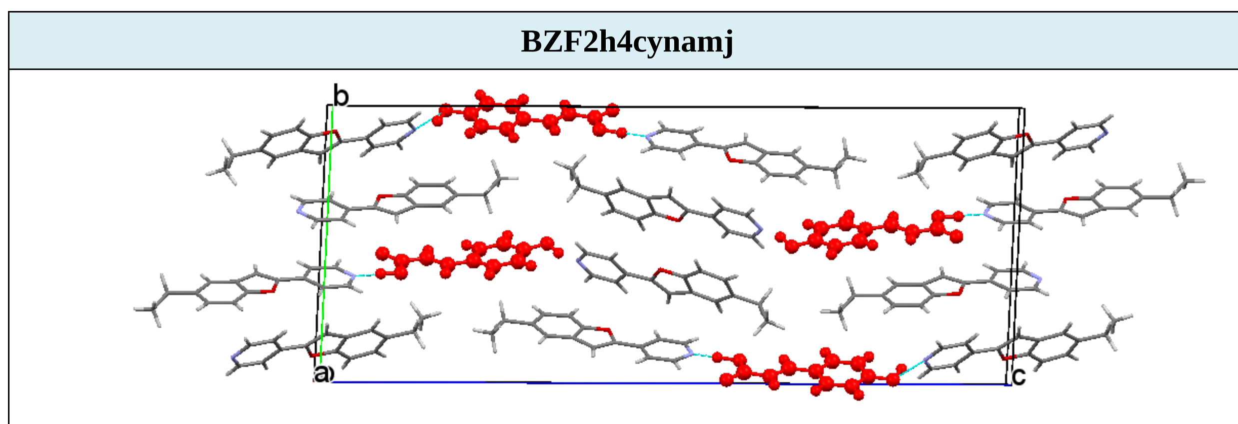
Rys. 7-31. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h4cynamt** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty typu π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b)



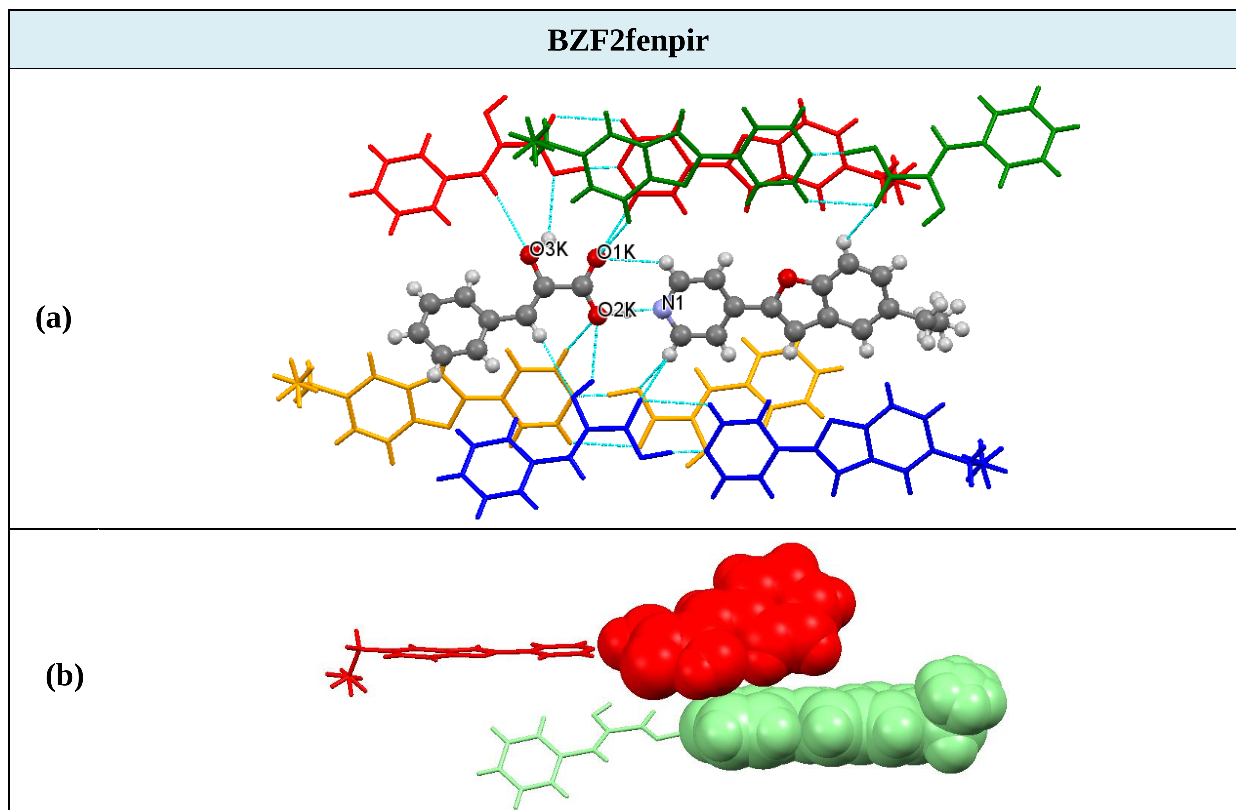
Rys. 7-32. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h4cynamt** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



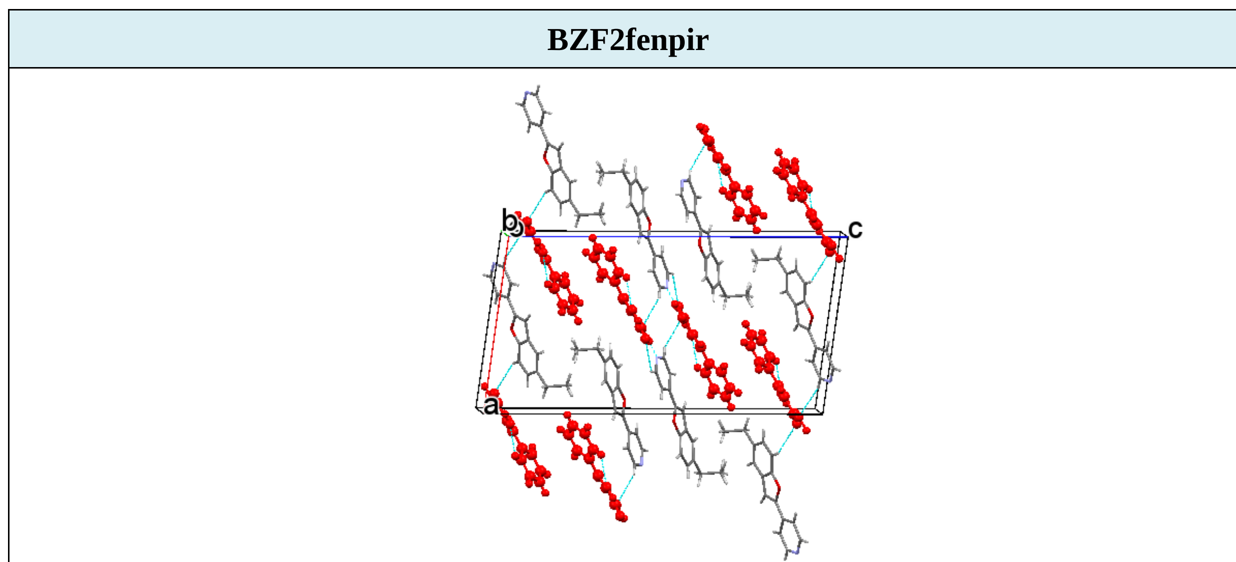
Rys. 7-33. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h4cynamj** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a); kontakty typu π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b)



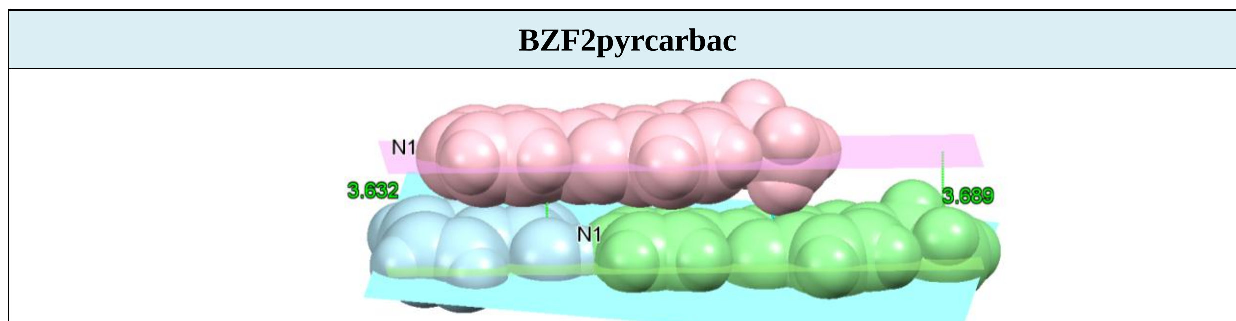
Rys. 7-34. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2h4cynamj** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



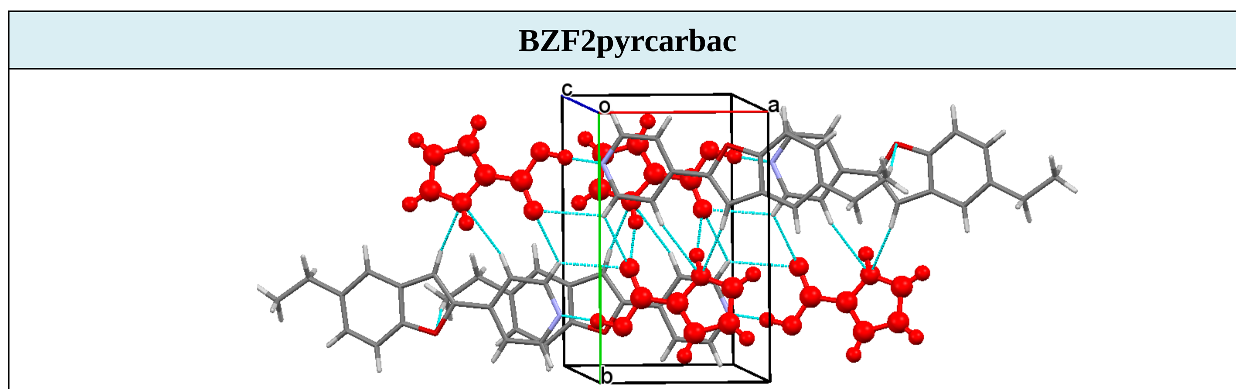
Rys. 7-35. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2fenpir** wzdłuż osi krystalograficznej *c* (a); oddziaływania typu C-H···π pomiędzy cząsteczką **BZF2** i ko-formera (b)



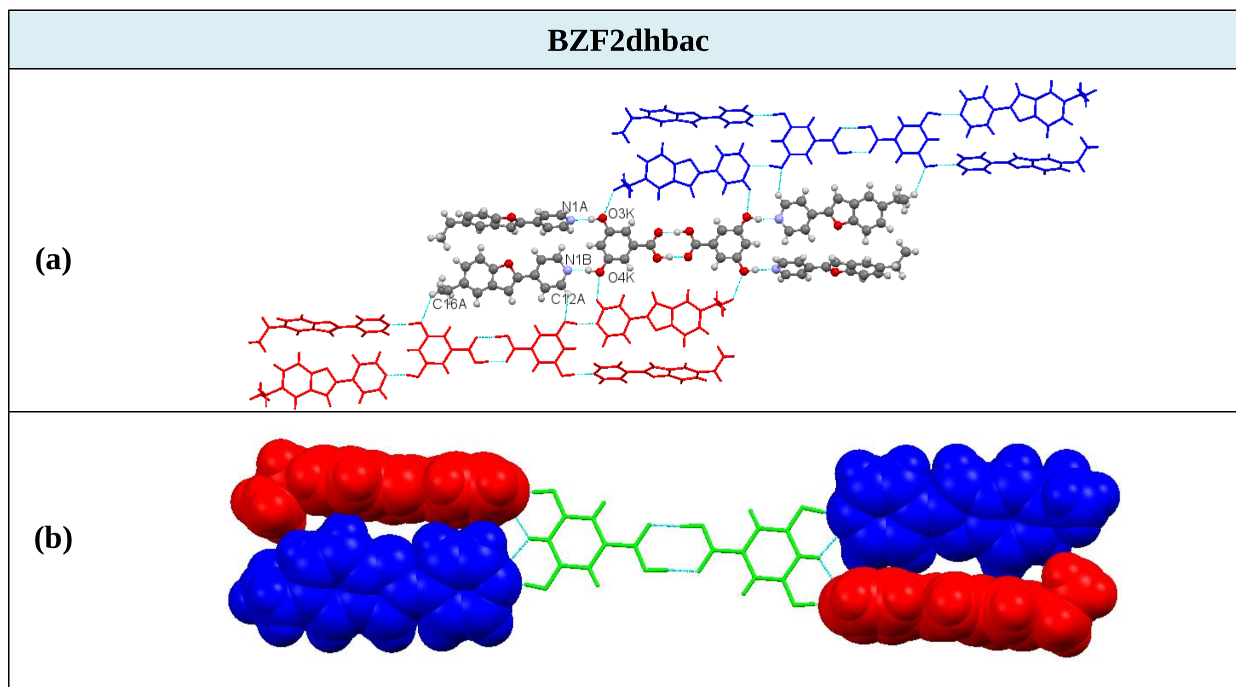
Rys. 7-36. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2fenpir** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



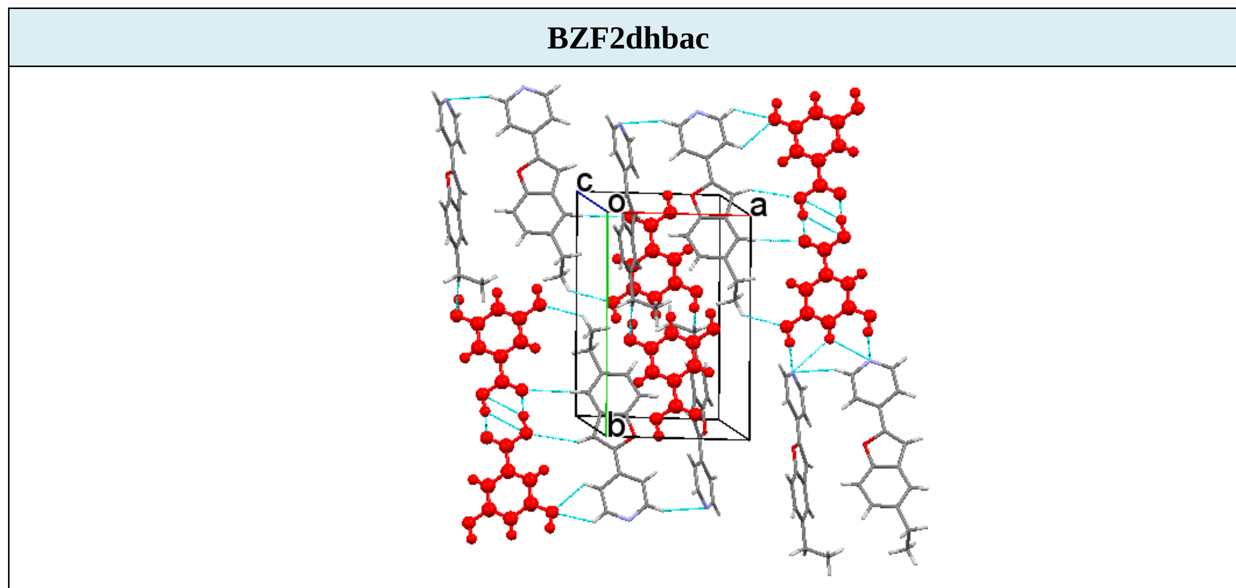
Rys. 7-37. Oddziaływania typu π–π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2**



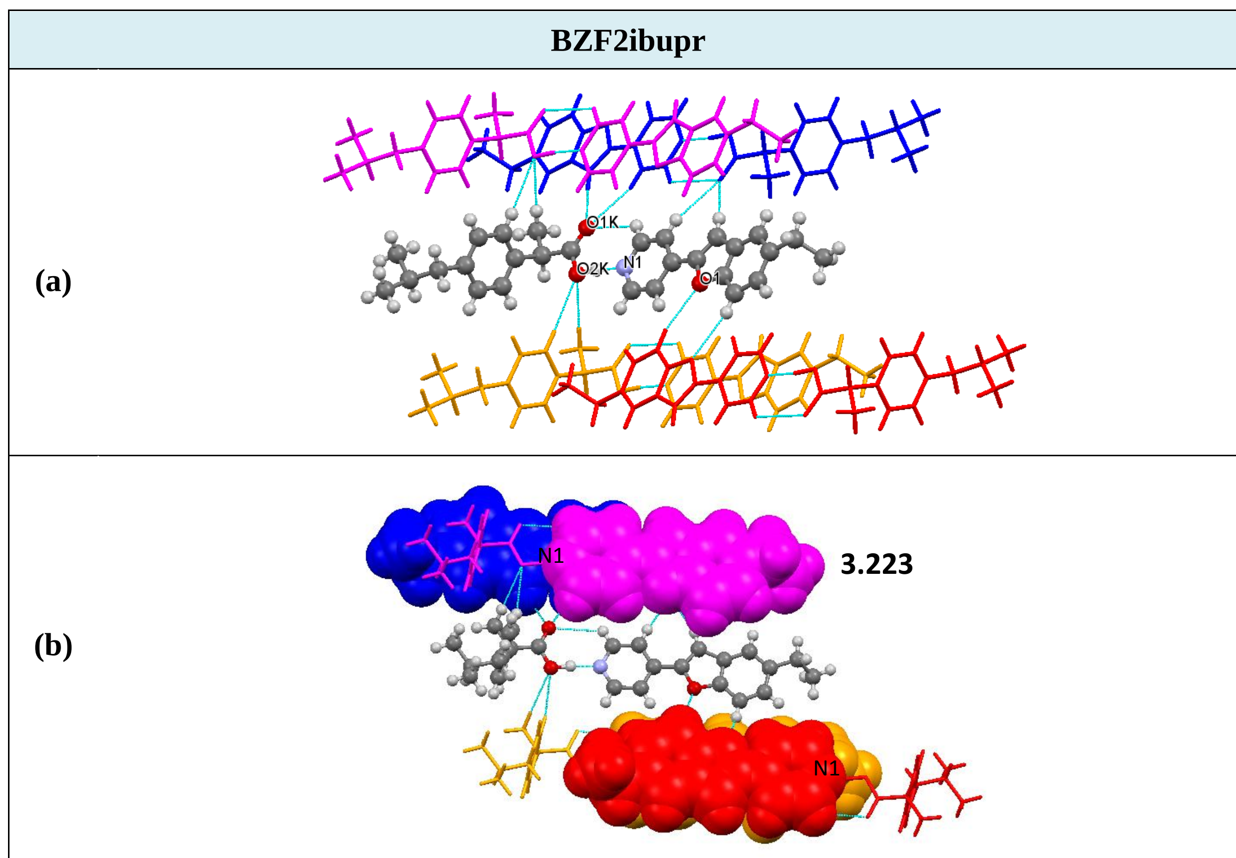
Rys. 7-38. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2pyrcarbac** wzdłuż osi krystalograficznej *c*



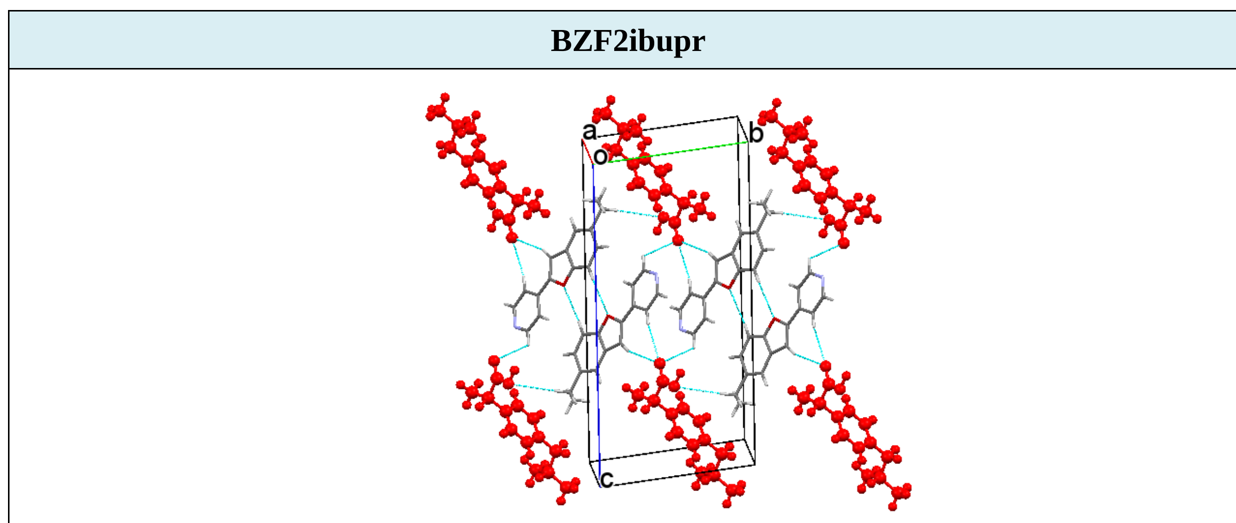
Rys. 7-39. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2dhbac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); oddziaływania typu C-H···π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** i kwasu 3,5-dihydroksybenzoesowego (b)



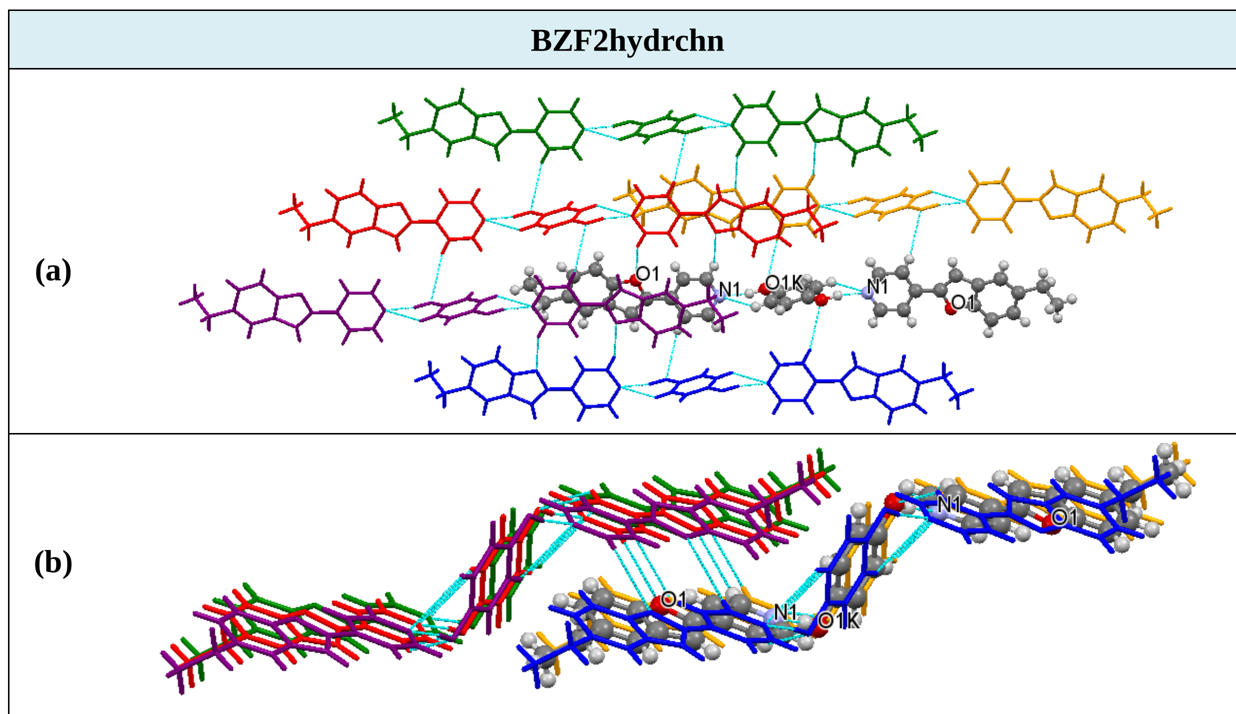
Rys. 7-40. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2dhbac** wzdłuż osi krystalograficznej *c*



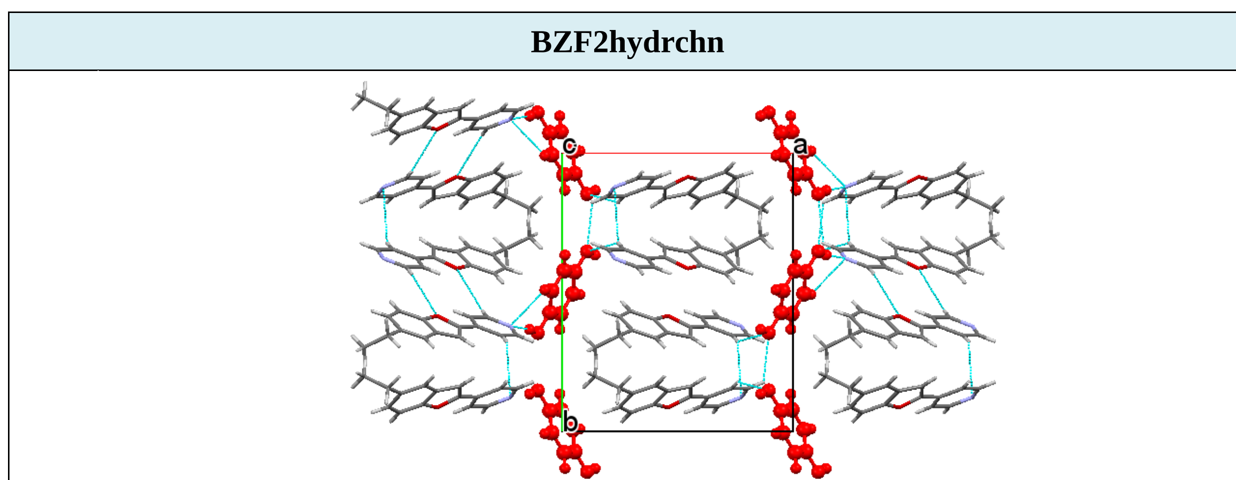
Rys. 7-41. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2ibupr** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); oddziaływania typu π-π pomiędzy cząsteczkami związku **BZF2** (b)



Rys. 7-42. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2ibupr** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



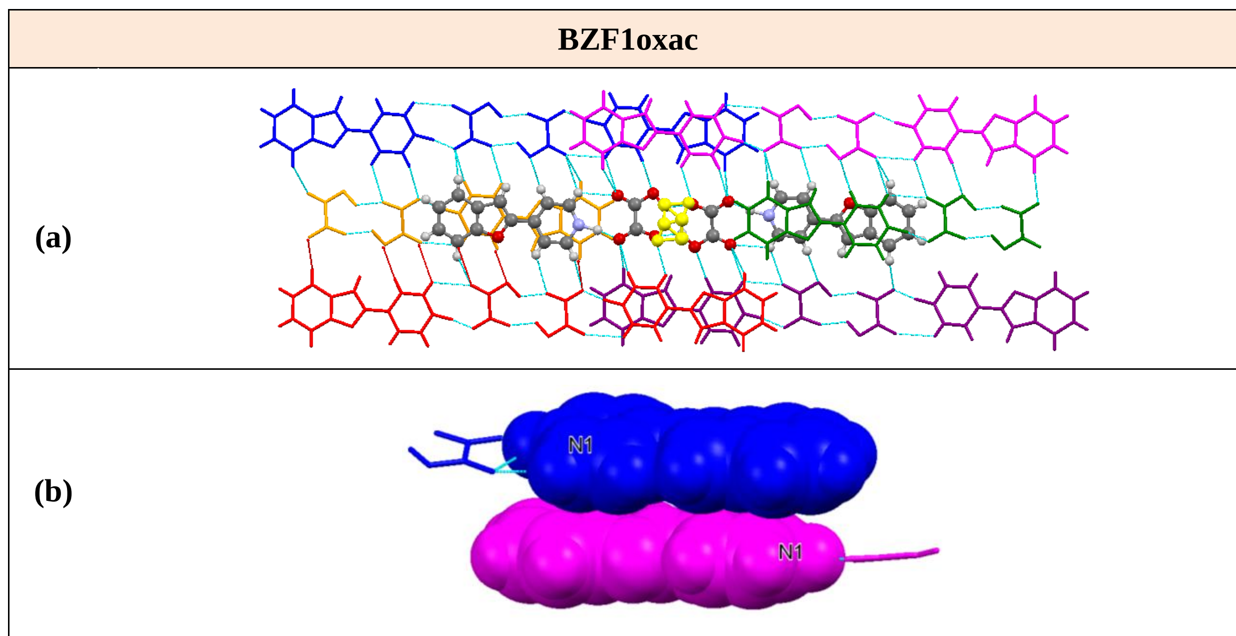
Rys. 7-43. Ułożenie cząsteczek w ko-krysztale **BZF2hydrchn** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a) oraz *c* (b)



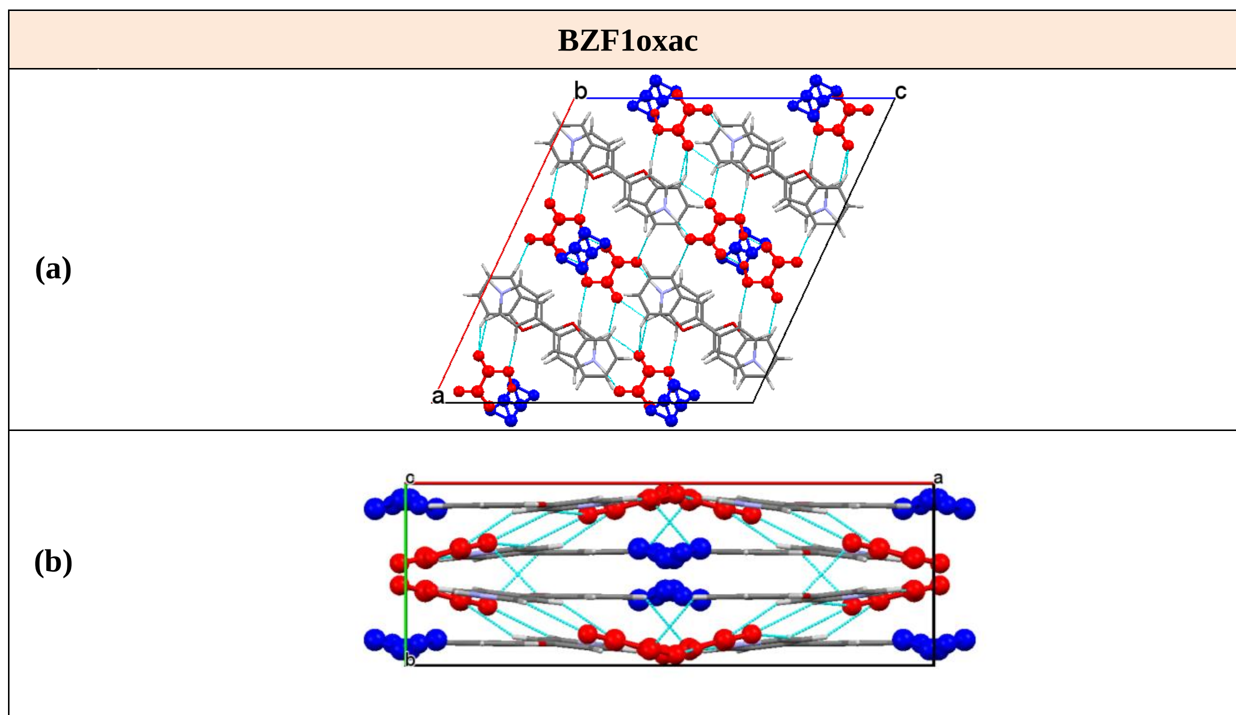
Rys. 7-44. Rzut upakowania cząsteczek w ko-krysztale **BZF2hydrchn** wzdłuż osi krystalograficznej *c*

[S8]

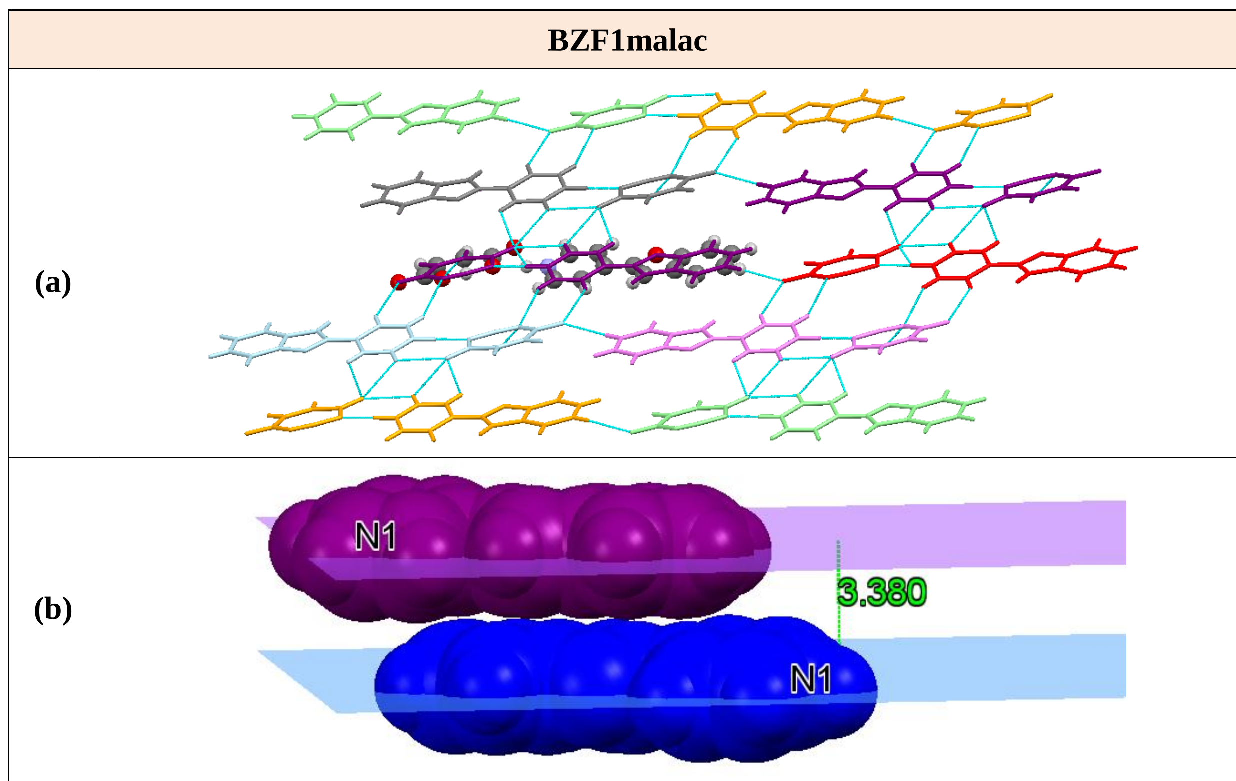
Ułożenie jonów w solach



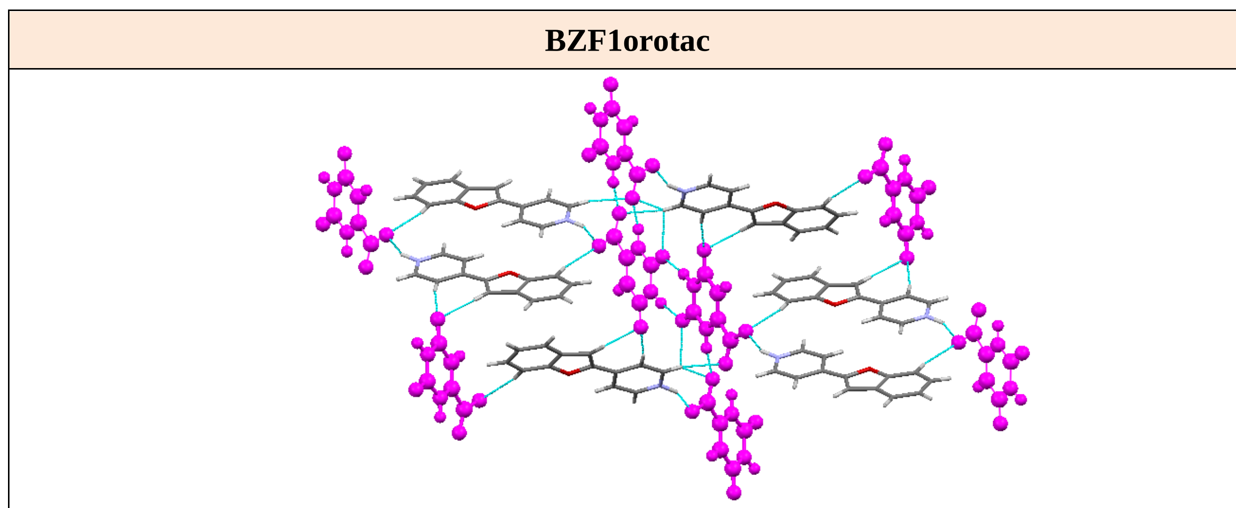
Rys. 8-1. Ułożenie składników w solwacie soli **BZF1oxac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy kationami **[HBZF1]**$^+$ (b)



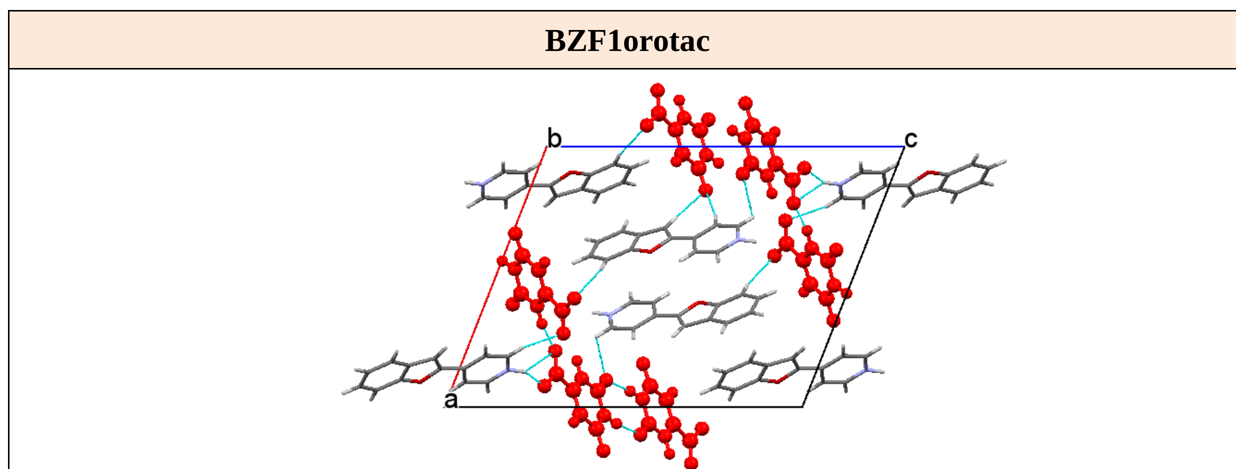
Rys. 8-2. Rzut upakowania jonów w solwacie soli **BZF1oxac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a) oraz *c* (b)



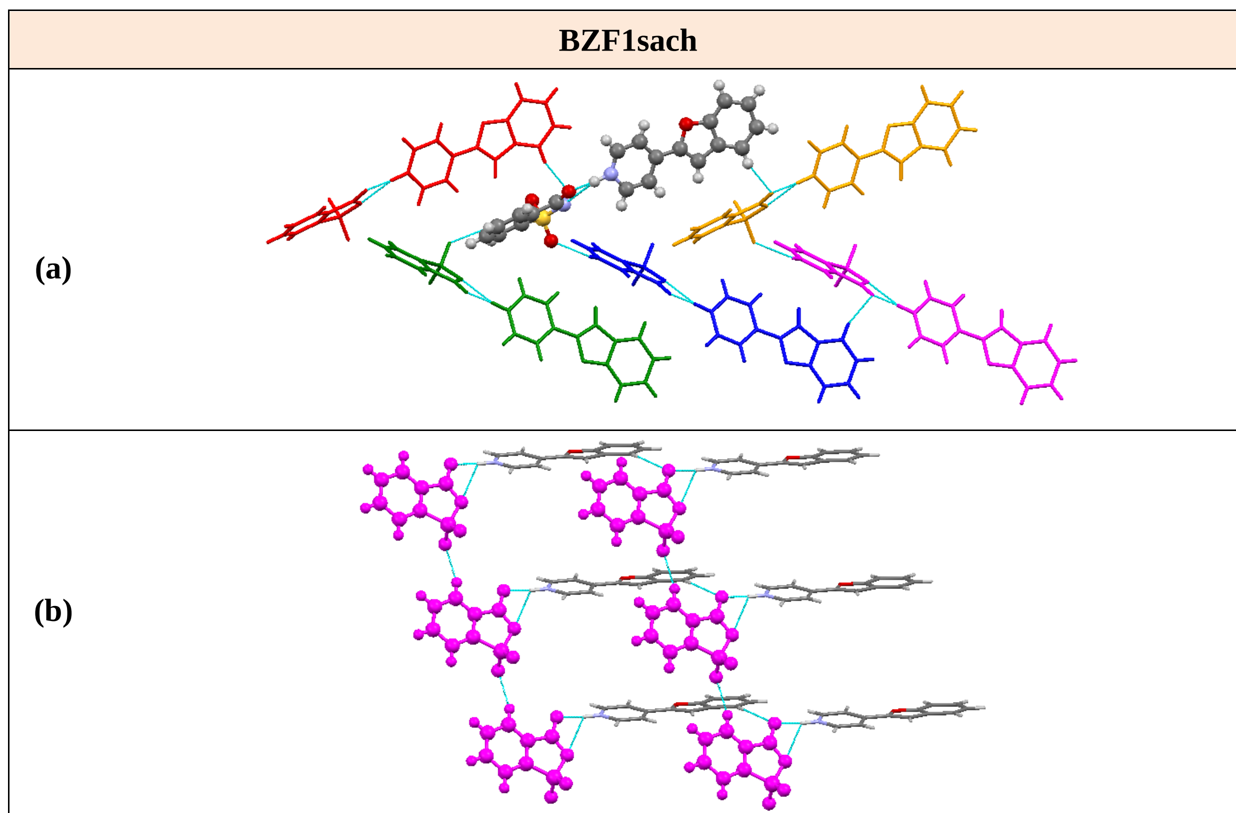
Rys. 8-3. Ułożenie jonów w soli **BZF1malac** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a); kontakty π–π pomiędzy kationami **[HBZF1]**$^{+}$ (b)



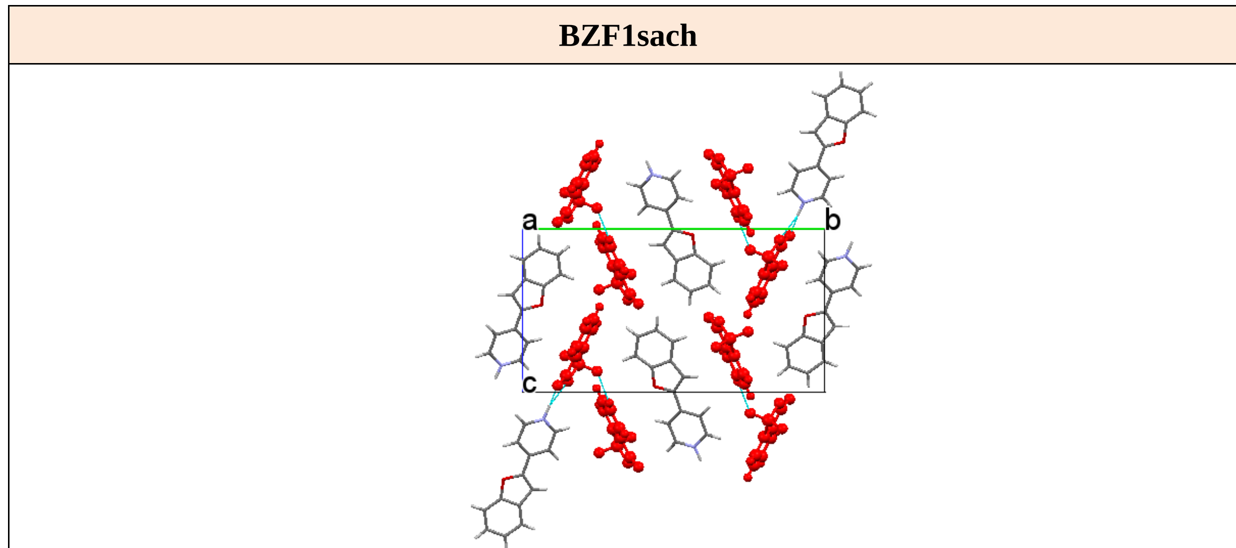
Rys. 8-4. Ułożenie jonów w soli **BZF1orotac** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



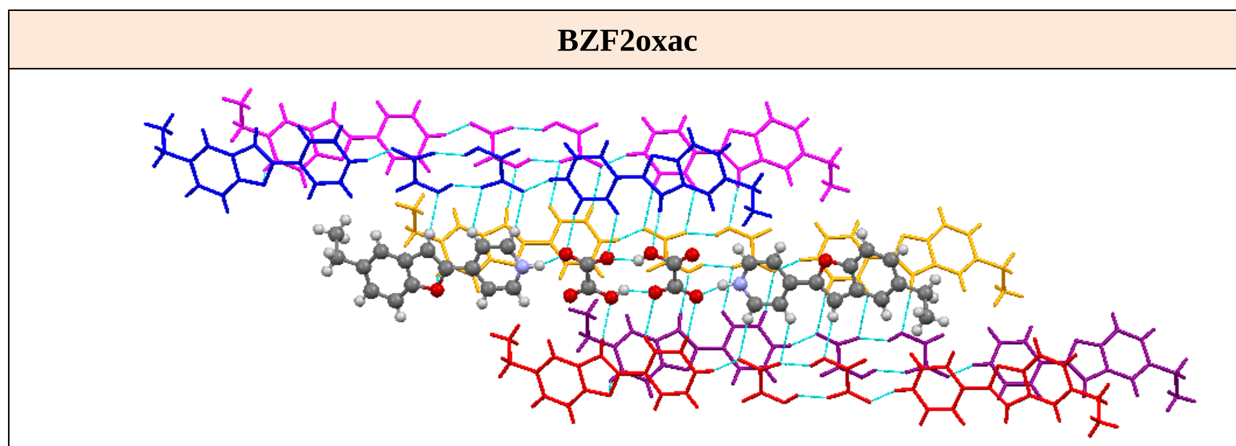
Rys. 8-5. Rzut upakowania jonów w soli **BZF1orotac** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



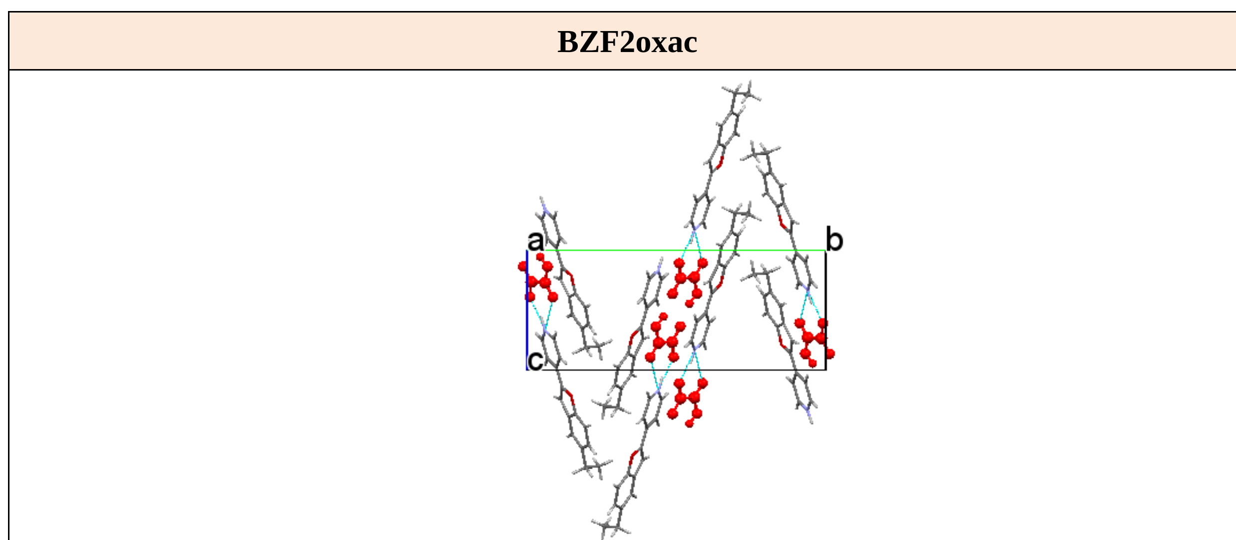
Rys. 8-6. Ułożenie jonów w soli **BZF1sach** wzdłuż osi krystalograficznej *a* (a) oraz *b* (b)



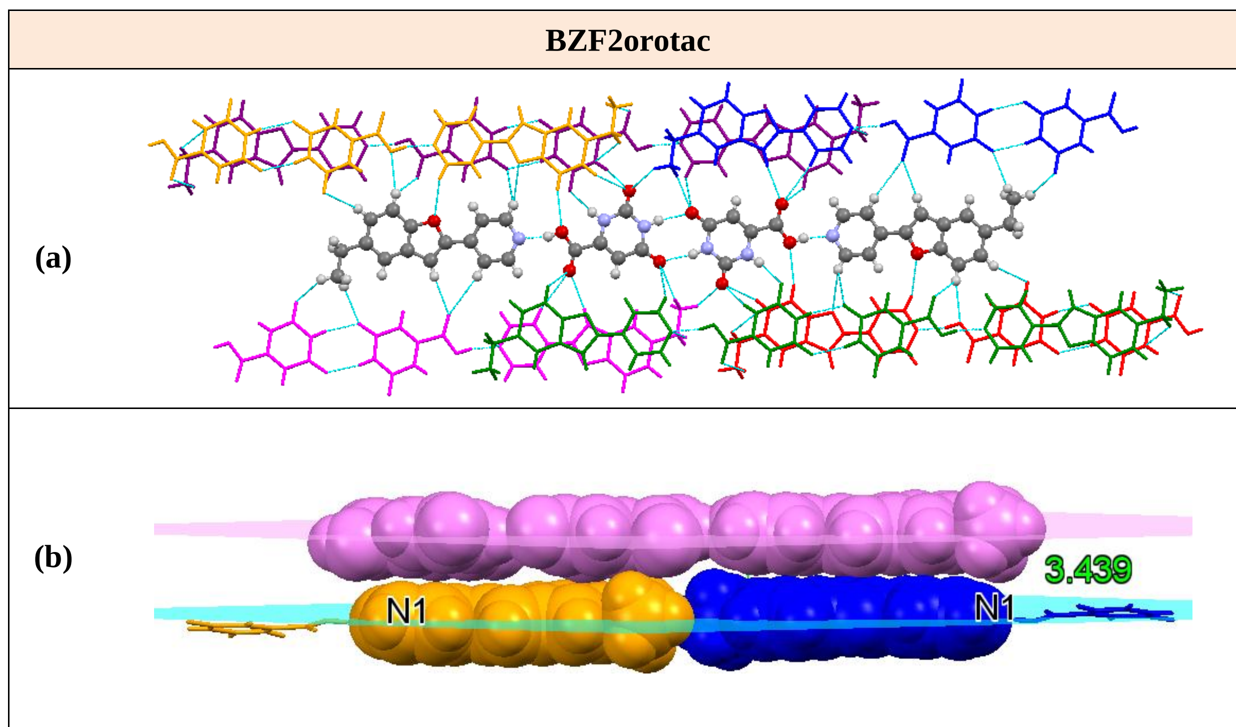
Rys. 8-7. Rzut upakowania jonów w soli **BZF1sach** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



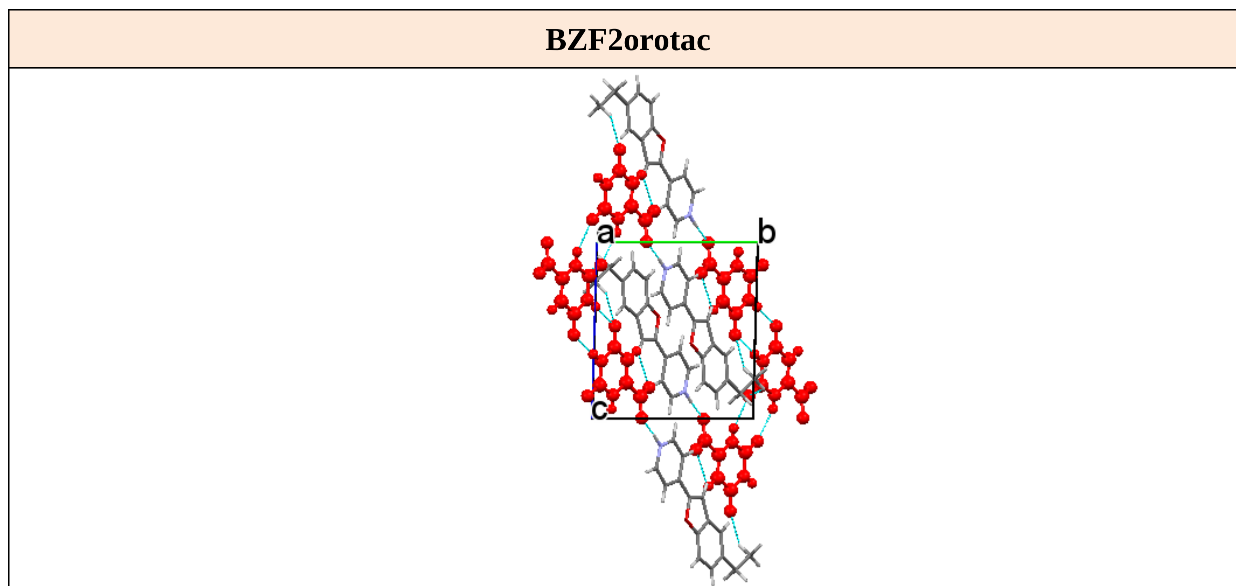
Rys. 8-8. Ułożenie jonów w soli **BZF2oxac** wzdłuż osi krystalograficznej *b*



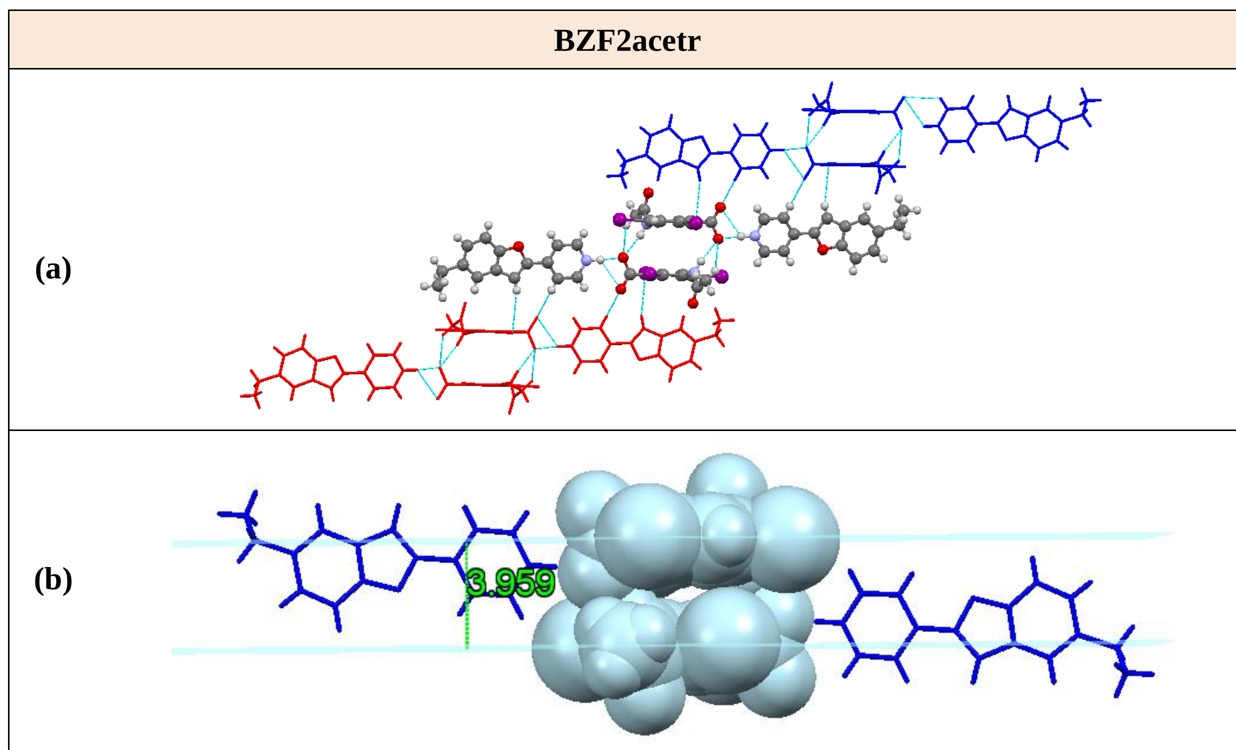
Rys. 8-9. Rzut upakowania jonów w soli **BZF2oxac** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



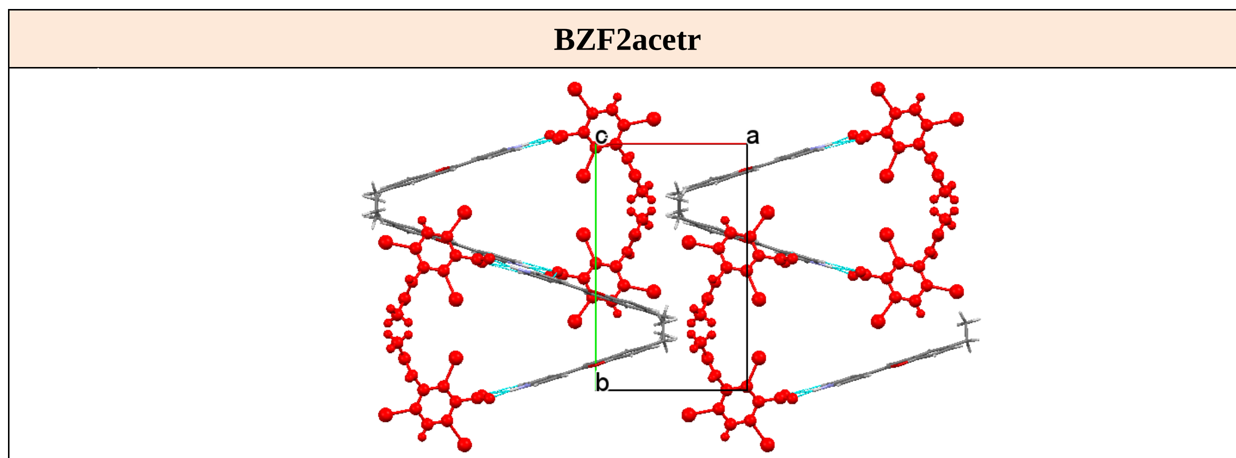
Rys. 8-10. Ułożenie jonów w soli **BZF2orotac** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy kationami **[HBZF2]**$^{+}$ i monoanionami kwasu orotowego oraz pierścieniami pirydynowymi (b)



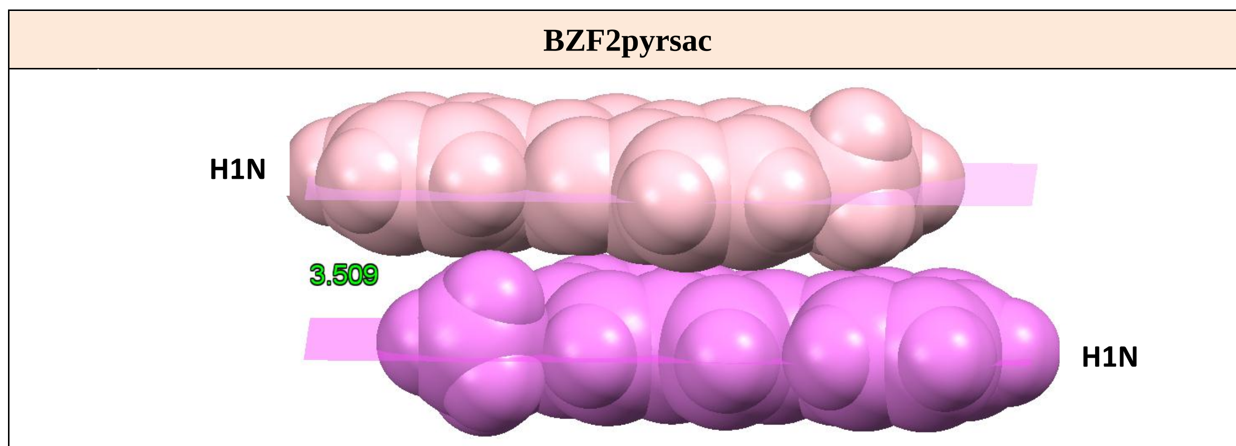
Rys. 8-11. Rzut upakowania jonów w soli **BZF2orotac** wzdłuż osi krystalograficznej *a*



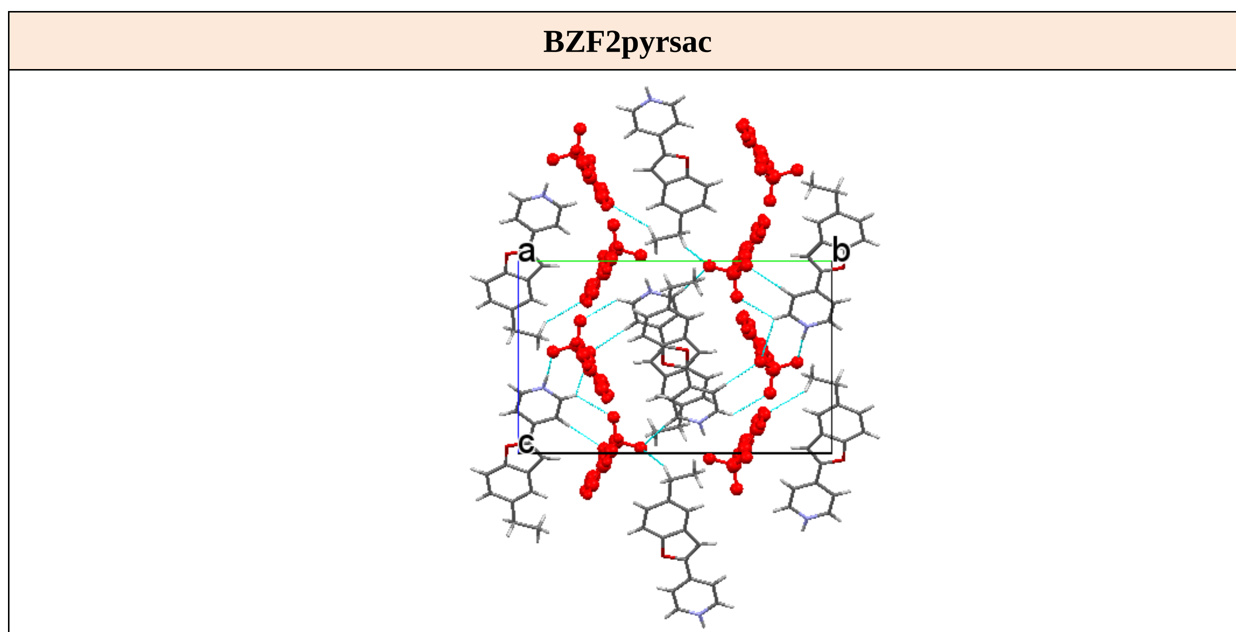
Rys. 8-12. Ułożenie jonów w soli **BZF2acetr** wzdłuż osi krystalograficznej *b* (a); kontakty π–π pomiędzy monoanionami kwasu 3-acetamido-2,4,6-trijodobenzoesowego



Rys. 8-13. Rzut upakowania jonów w soli **BZF2acetr** wzdłuż osi krystalograficznej *c*



Rys. 8-14. Ułożenie jonów w soli **BZF2pyrsac** - kontakty π–π pomiędzy kationami **$[HBZF2]^{+}$**

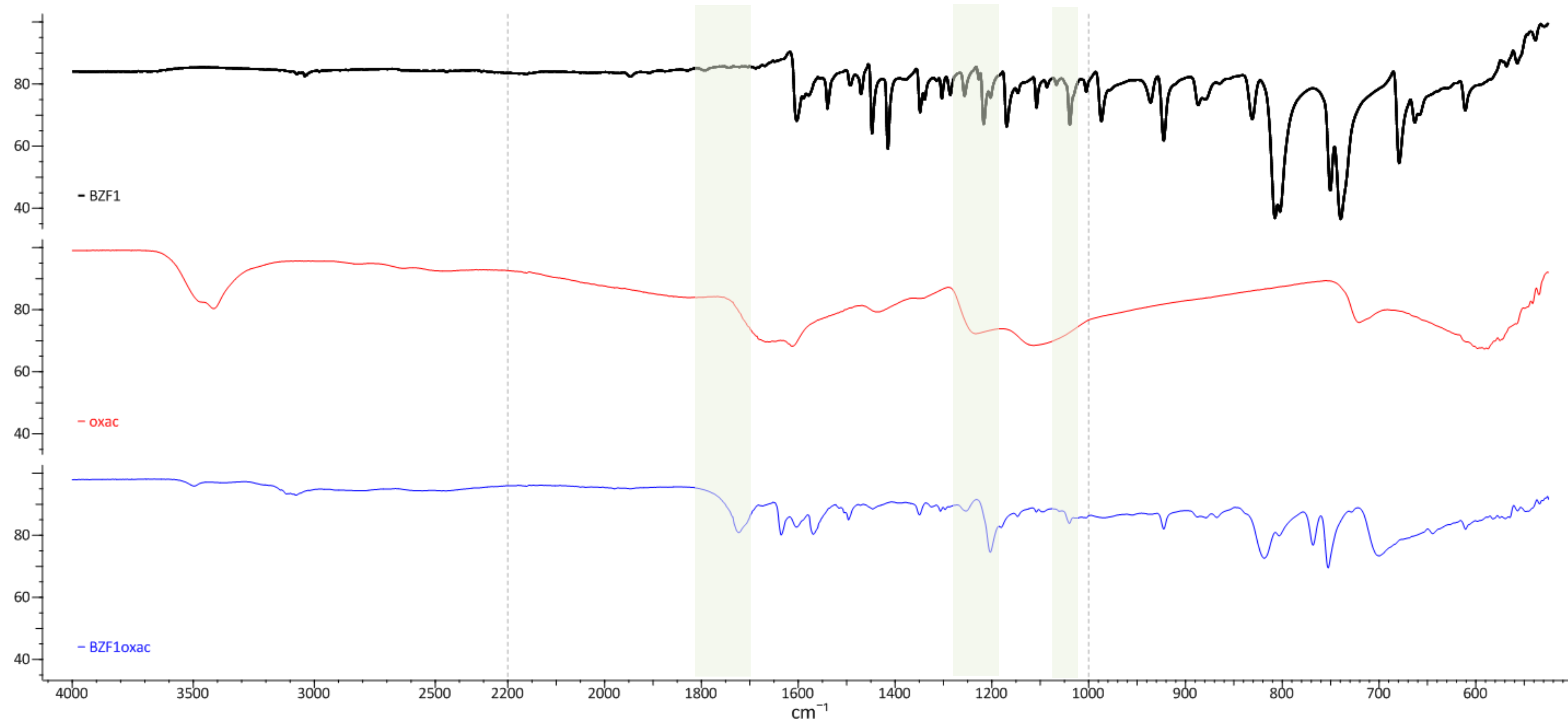


Rys. 8-15. Rzut upakowania jonów w soli **BZF2pyrsac** wzdłuż osi krystalograficznej *a*

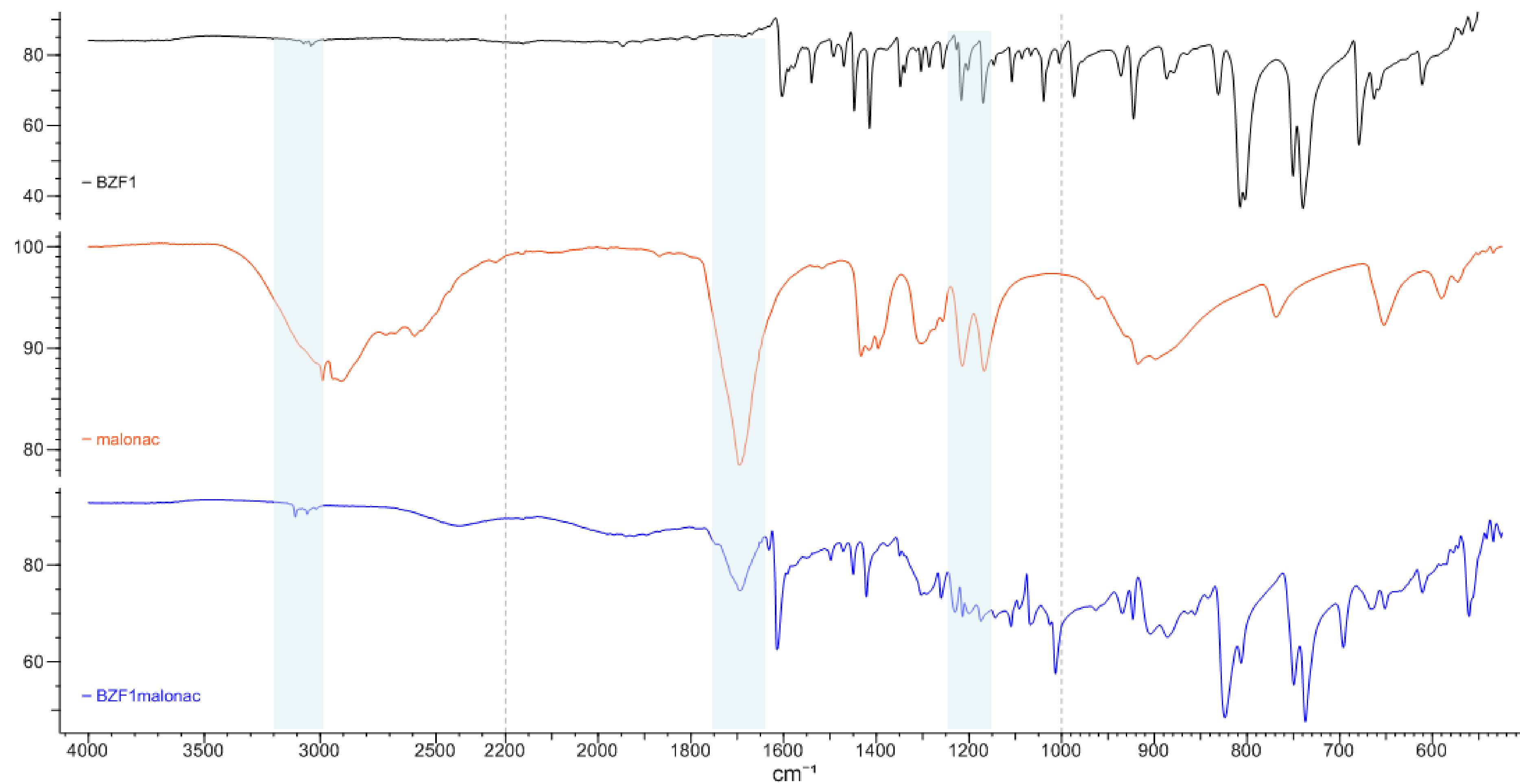
[S9]

Widma w podczerwieni

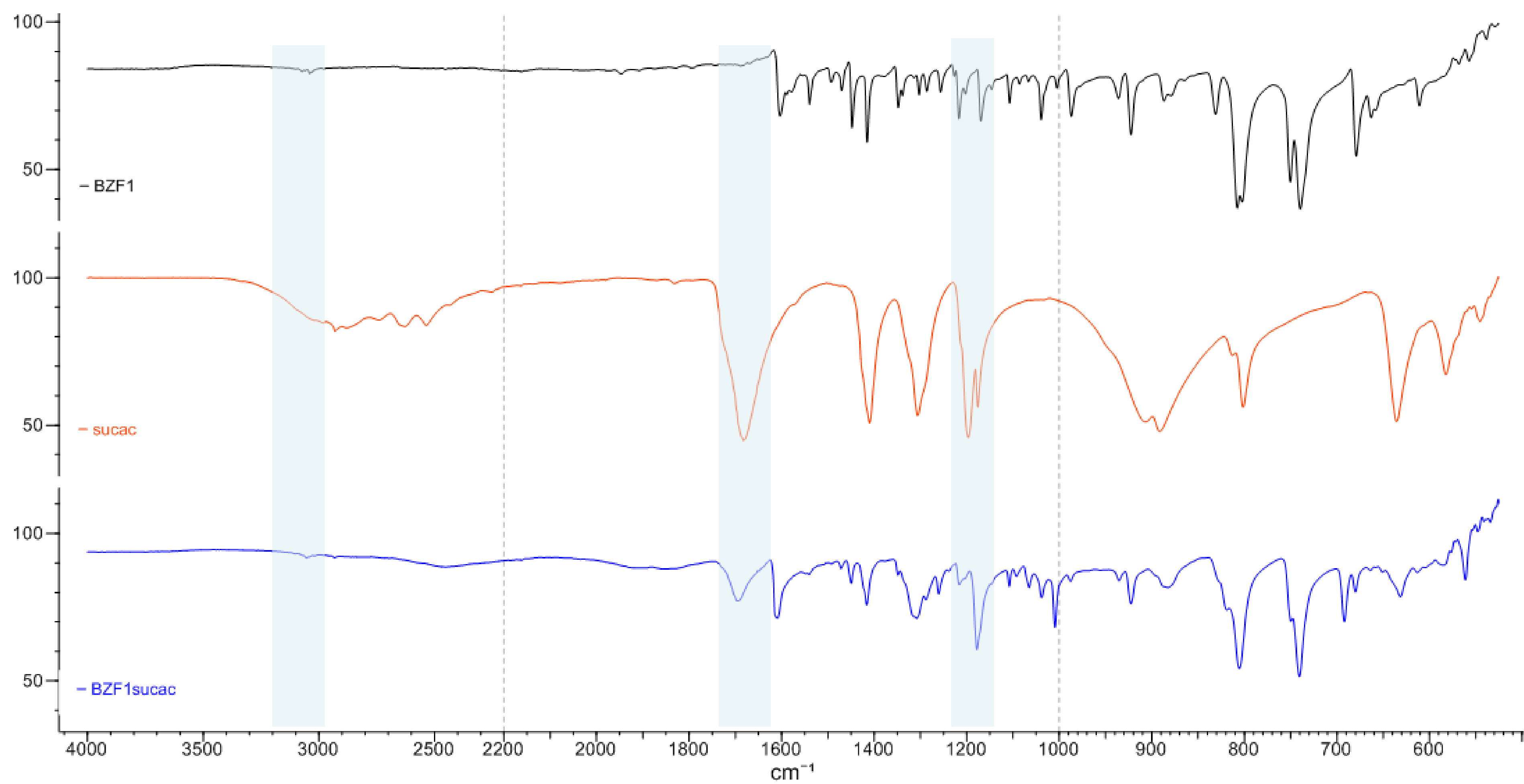
BZF1oxac



BZF1malonac

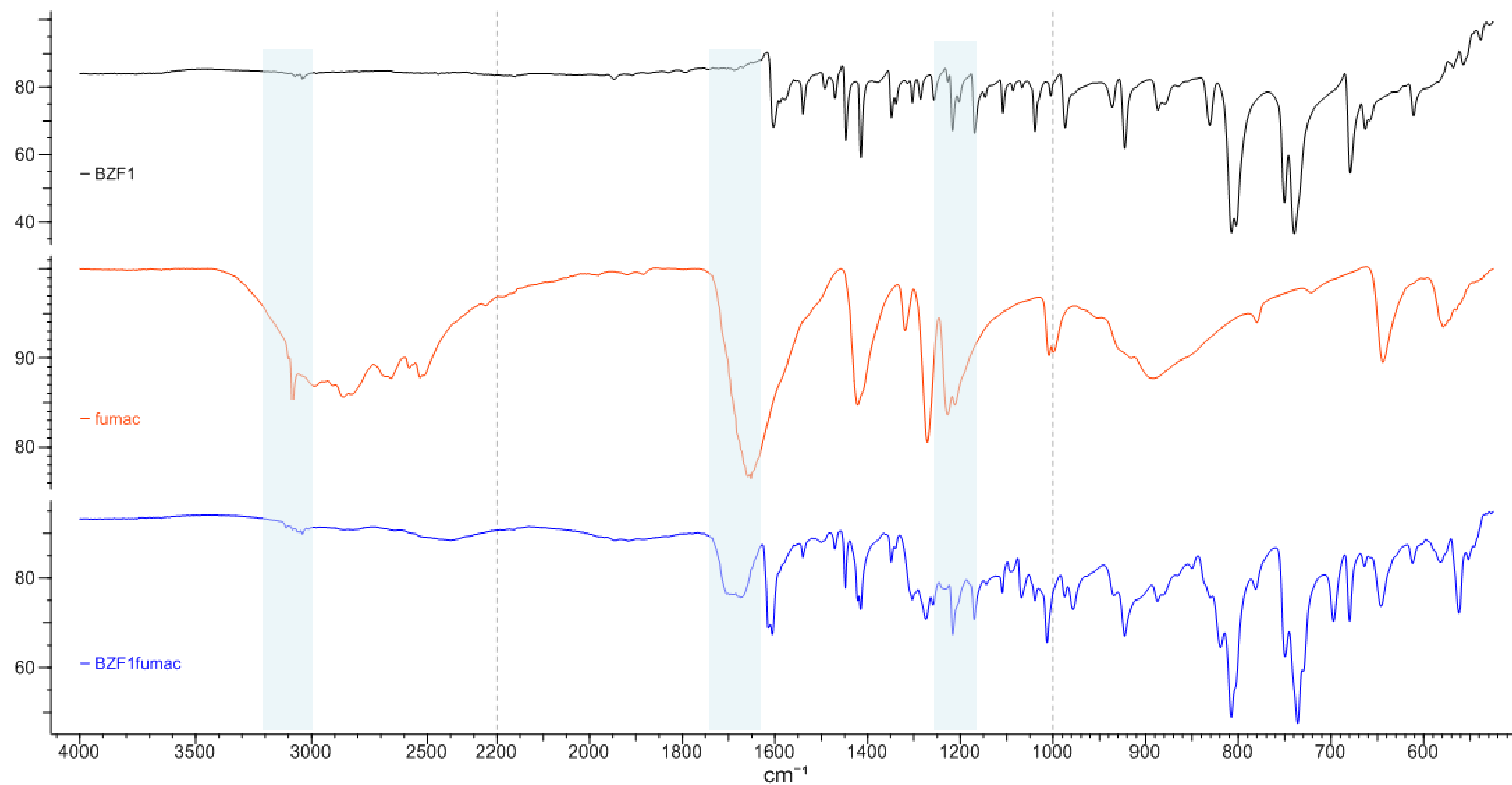


BZF1sucac



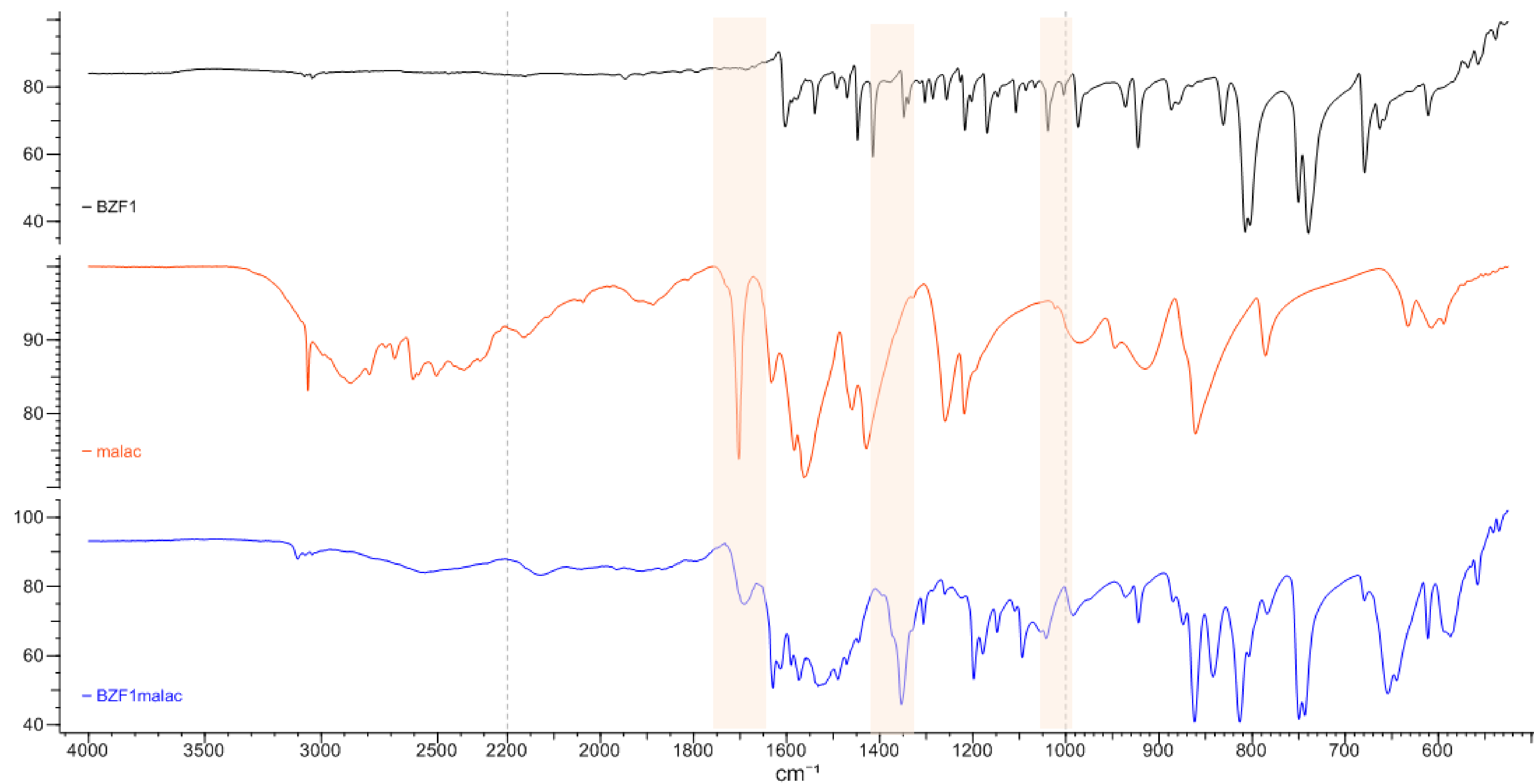
100
50
– BZF1
100
50
– sucac
100
50
– BZF1sucac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1fumac



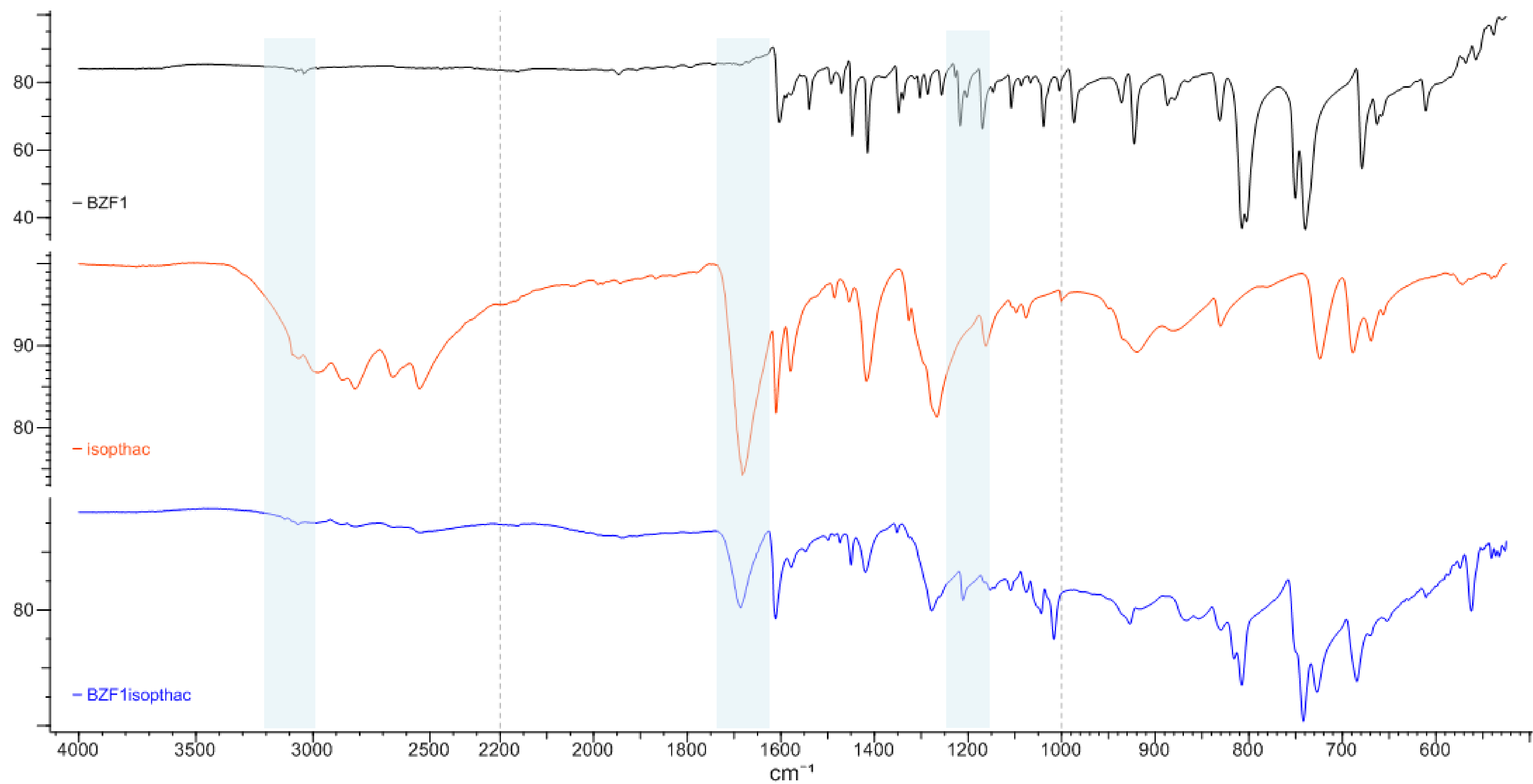
80
60
40
– BZF1
90
80
– fumac
80
60
– BZF1fumac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1malac

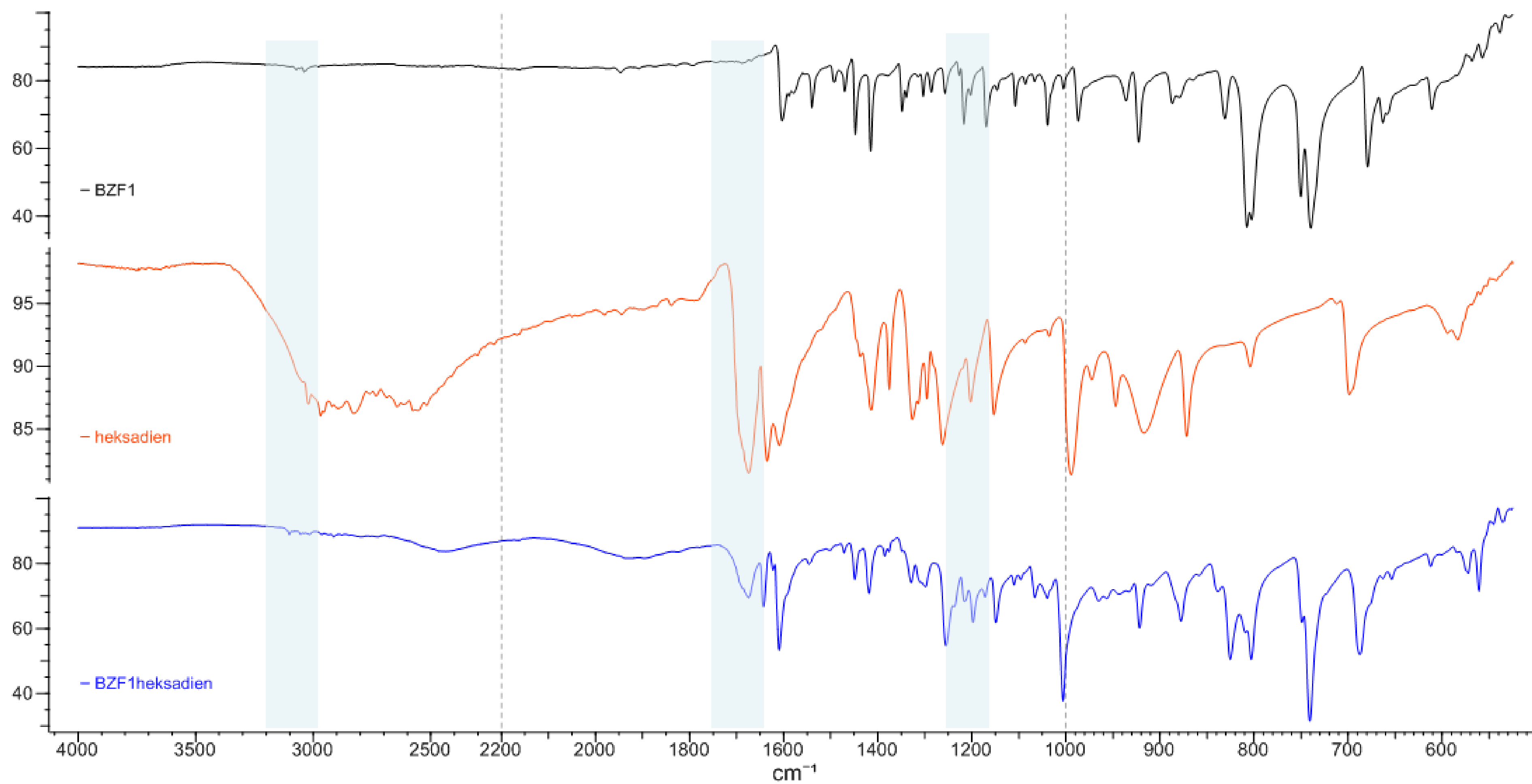


80
60
40
– BZF1
90
80
– malac
100
80
60
40
– BZF1malac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

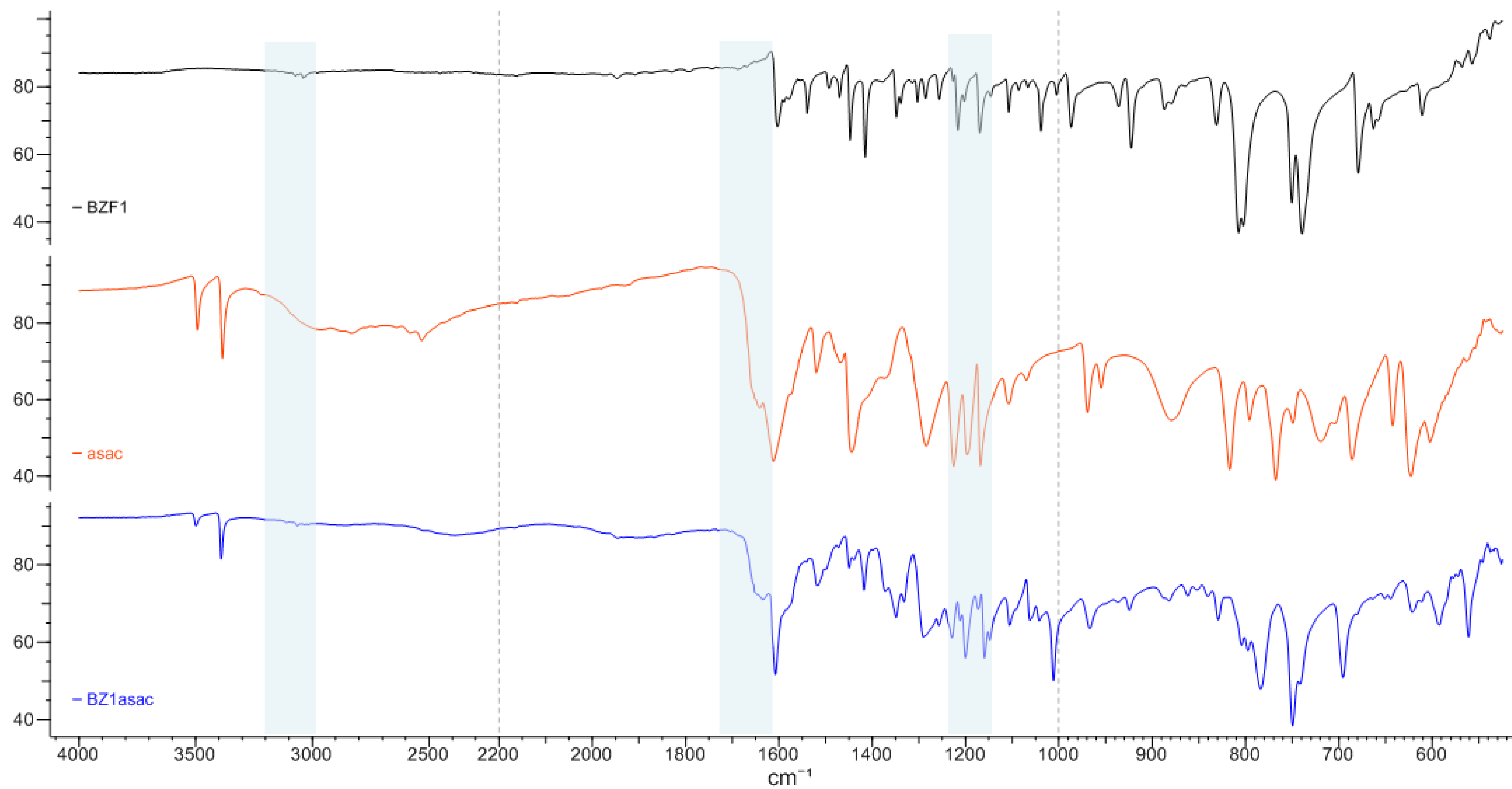
BZF1isopthac



BZF1heksadienj,t

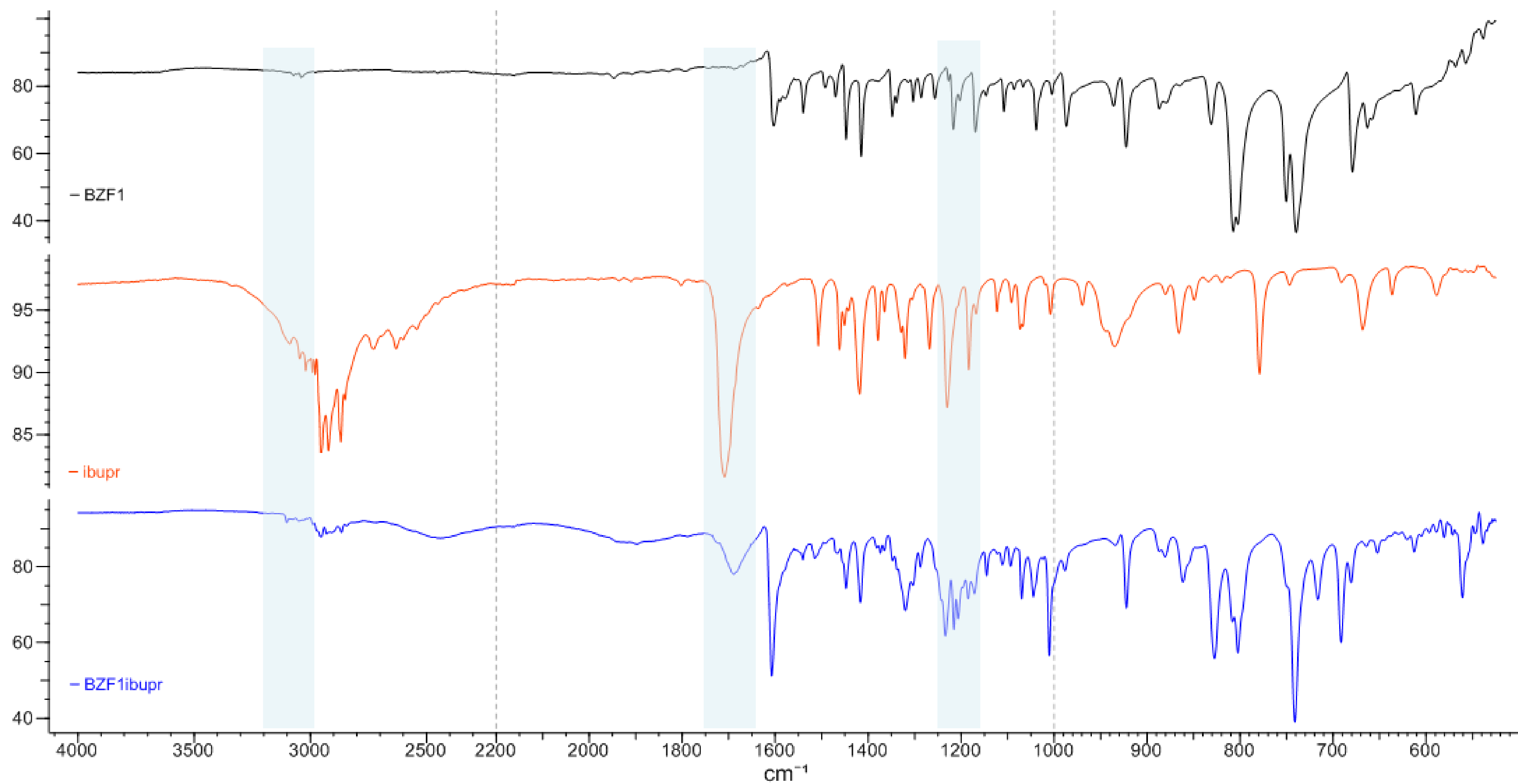


BZF1asac



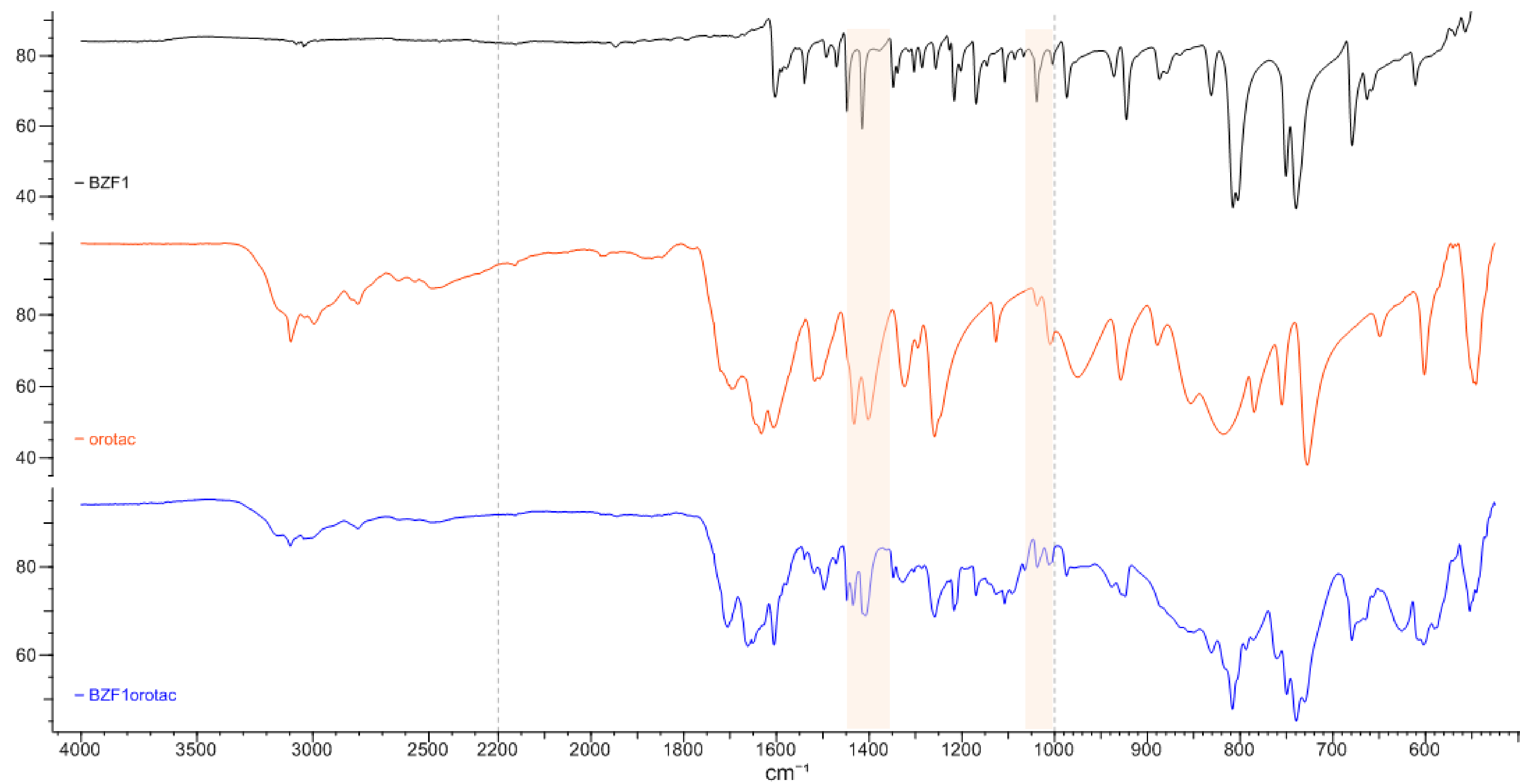
80
60
40
BZF1
asac
BZ1asac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1ibupr



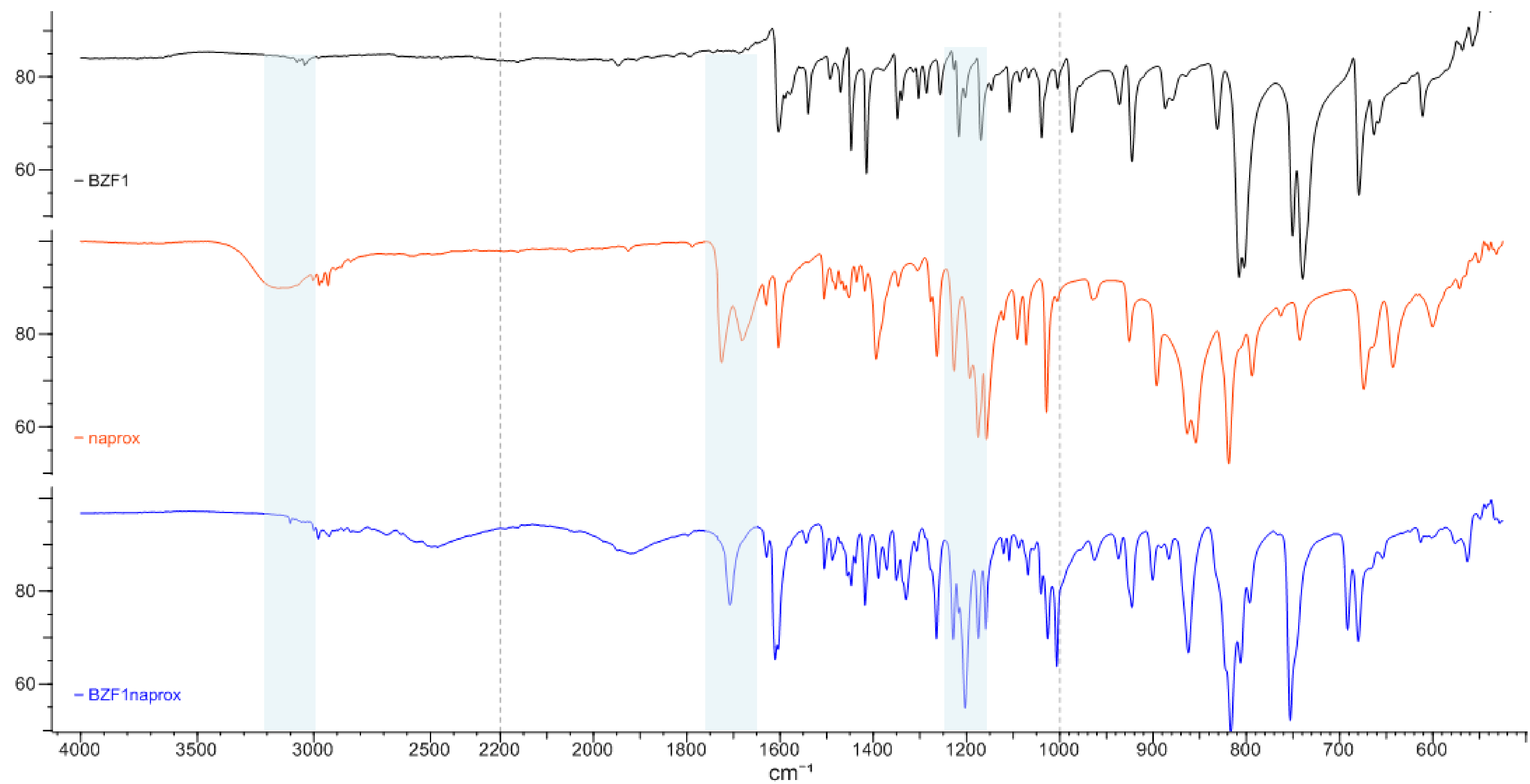
80
60
40
95
90
85
80
60
40
– BZF1
– ibupr
– BZF1ibupr
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1orotac



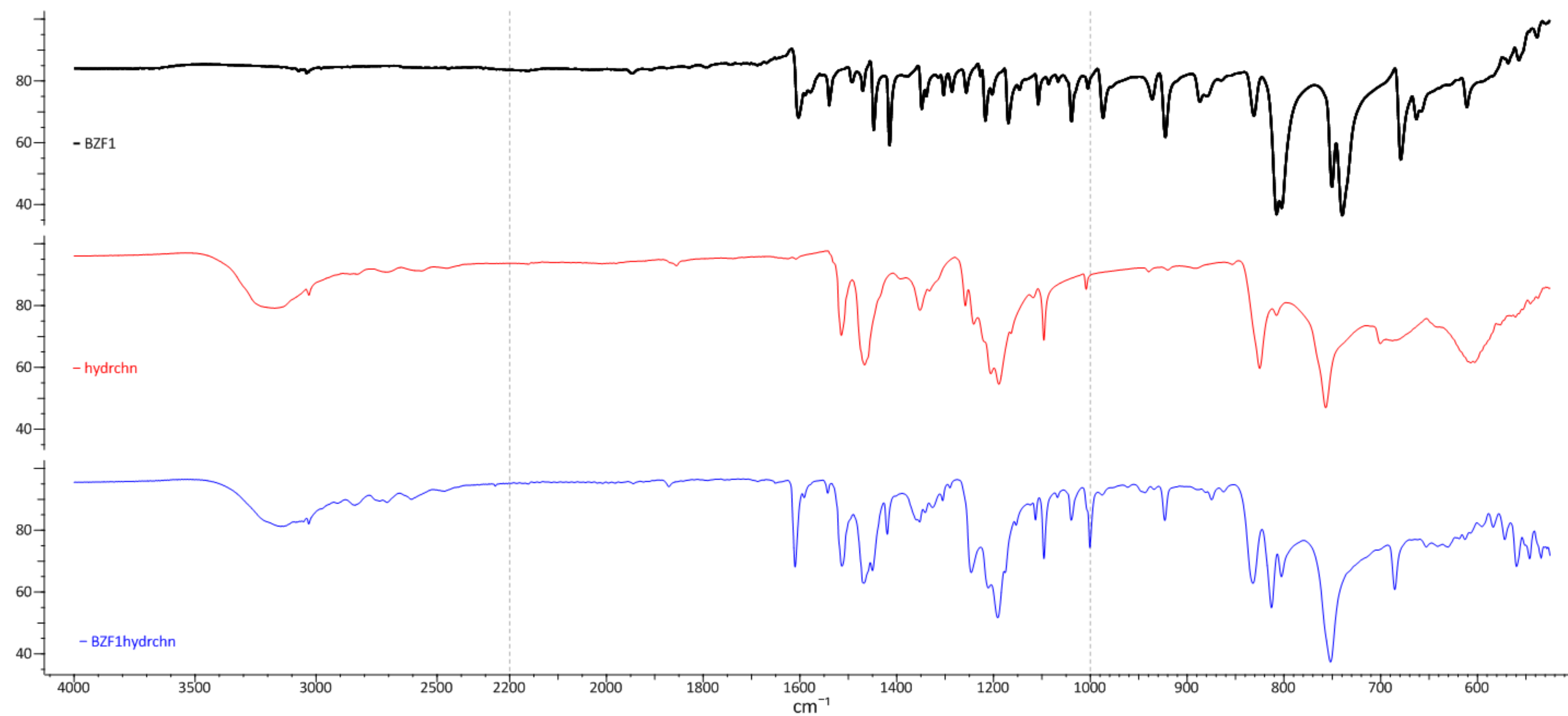
80
60
40
BZF1
80
60
40
orotac
80
60
BZF1orotac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1naprox

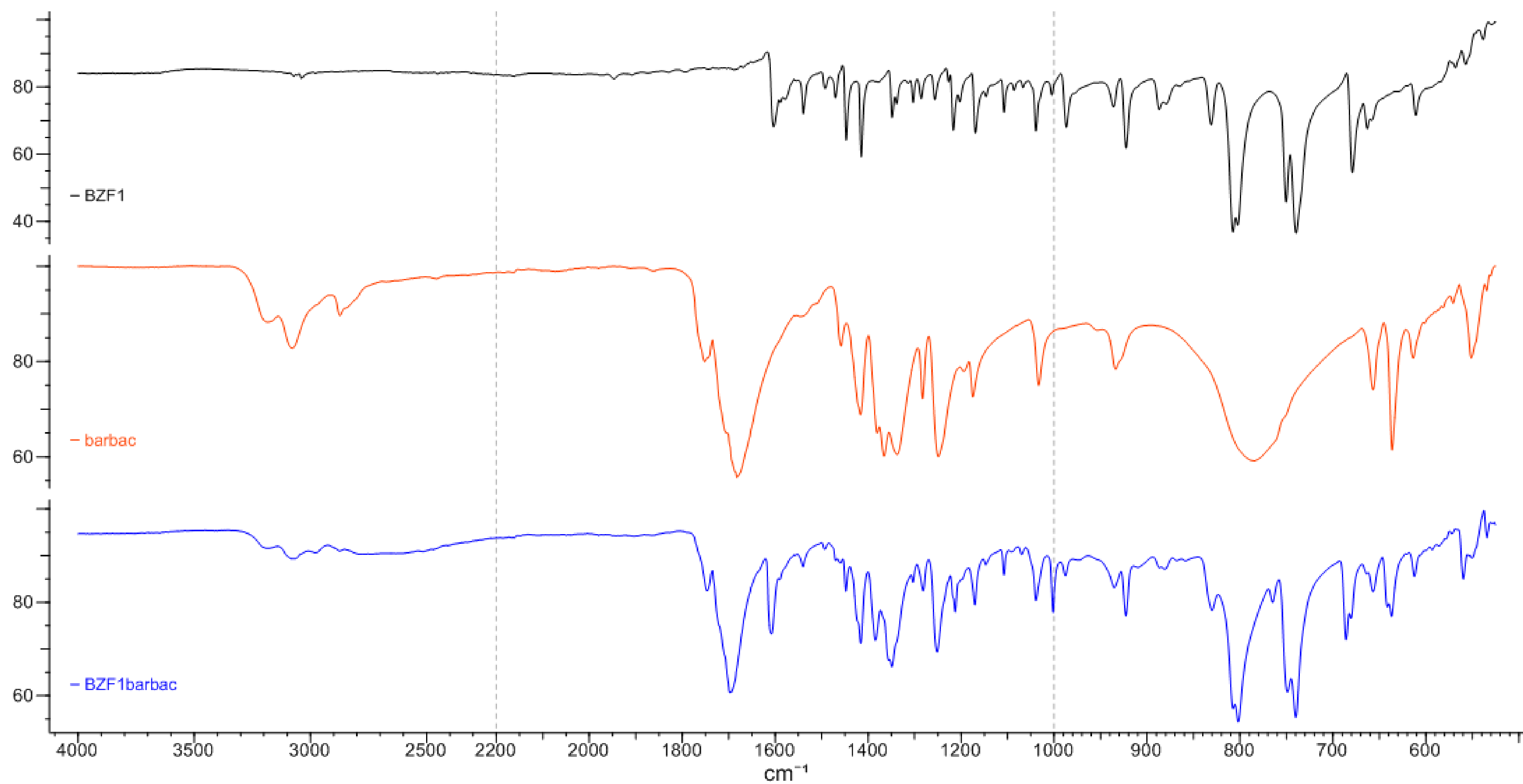


80
60
BZF1
80
60
naprox
80
60
BZF1naprox
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF1hydrchn

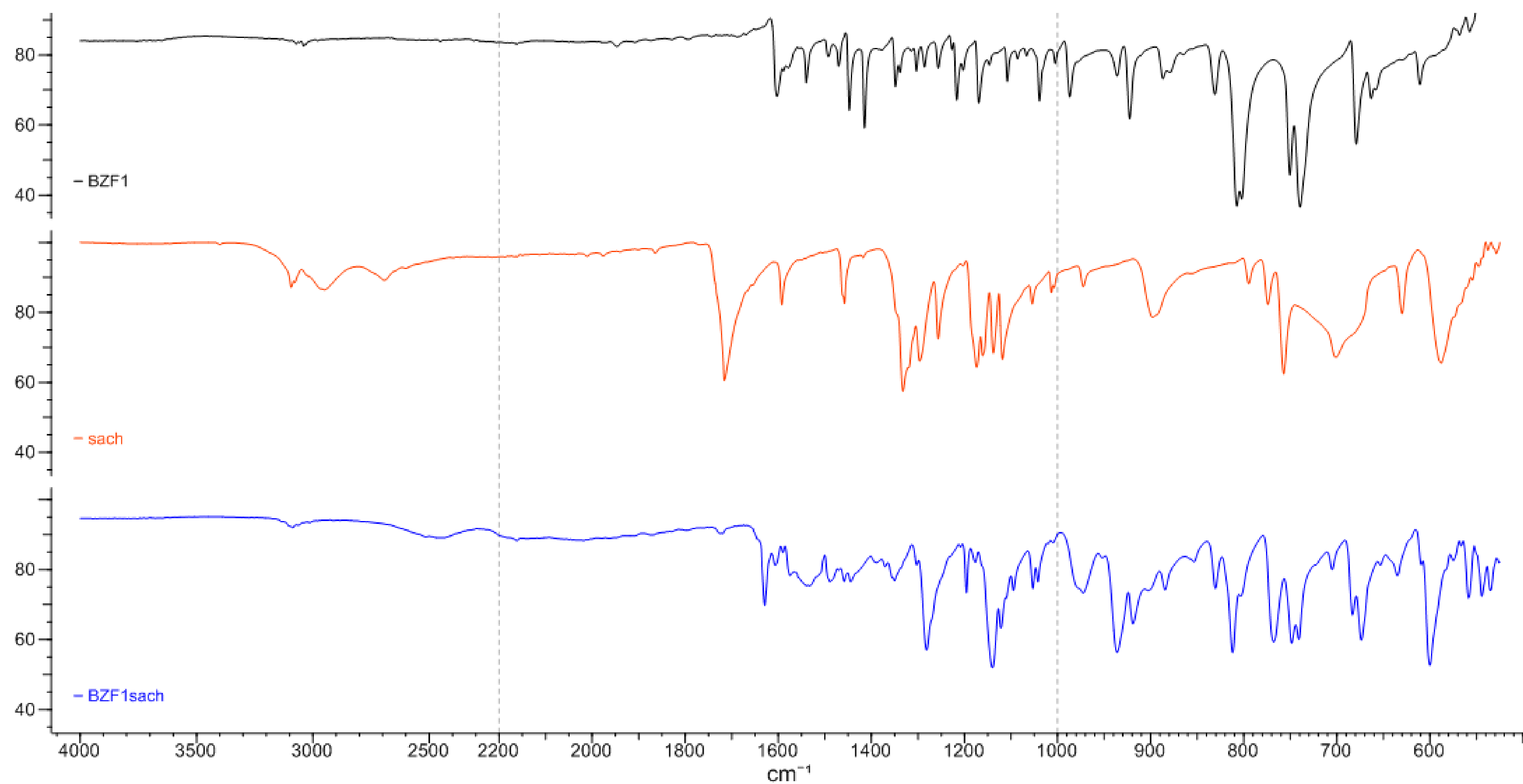


BZF1barbac



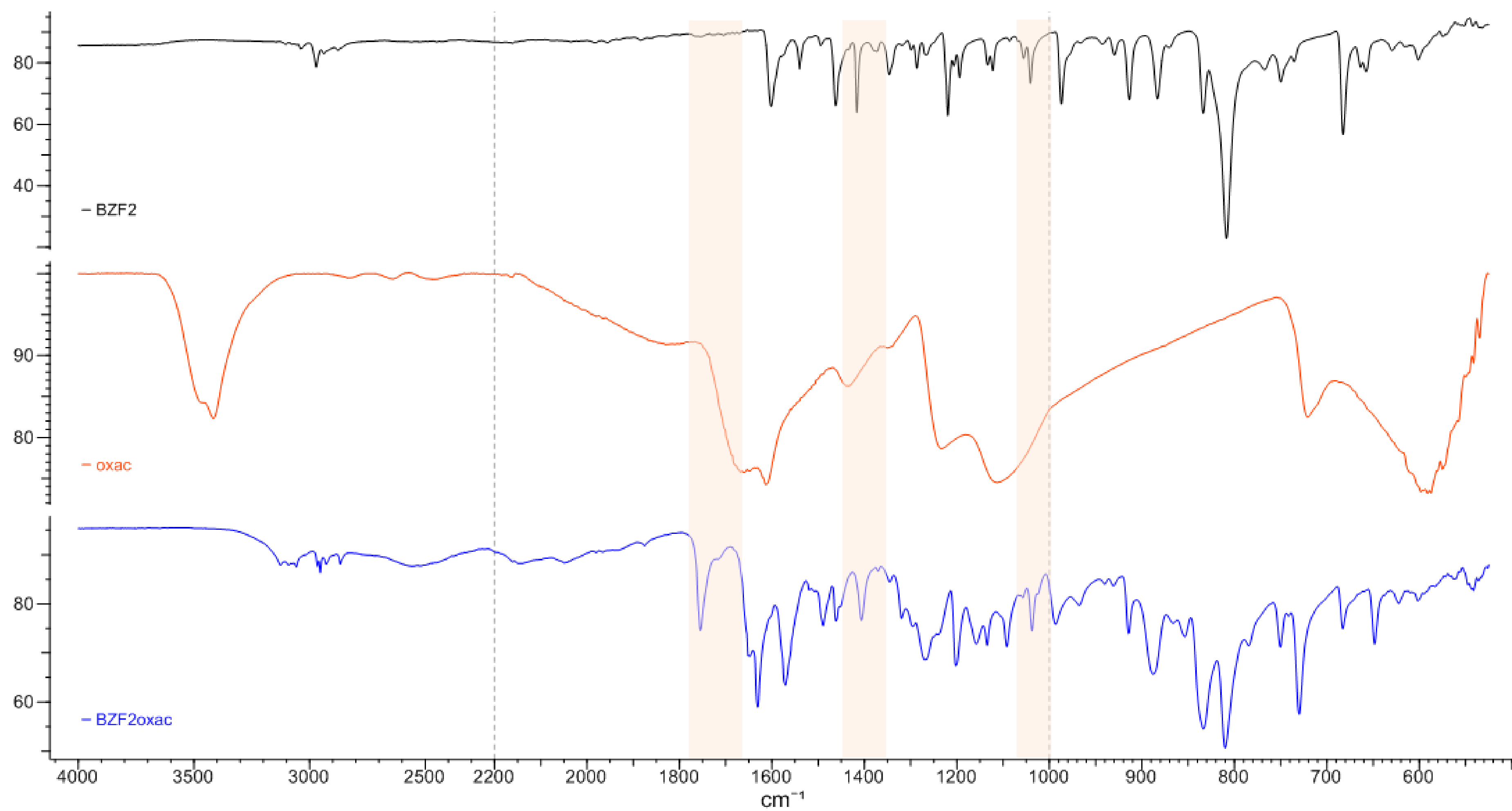
80
60
40
BZF1
80
60
barbac
80
60
BZF1barbac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm^{-1}

BZF1sach



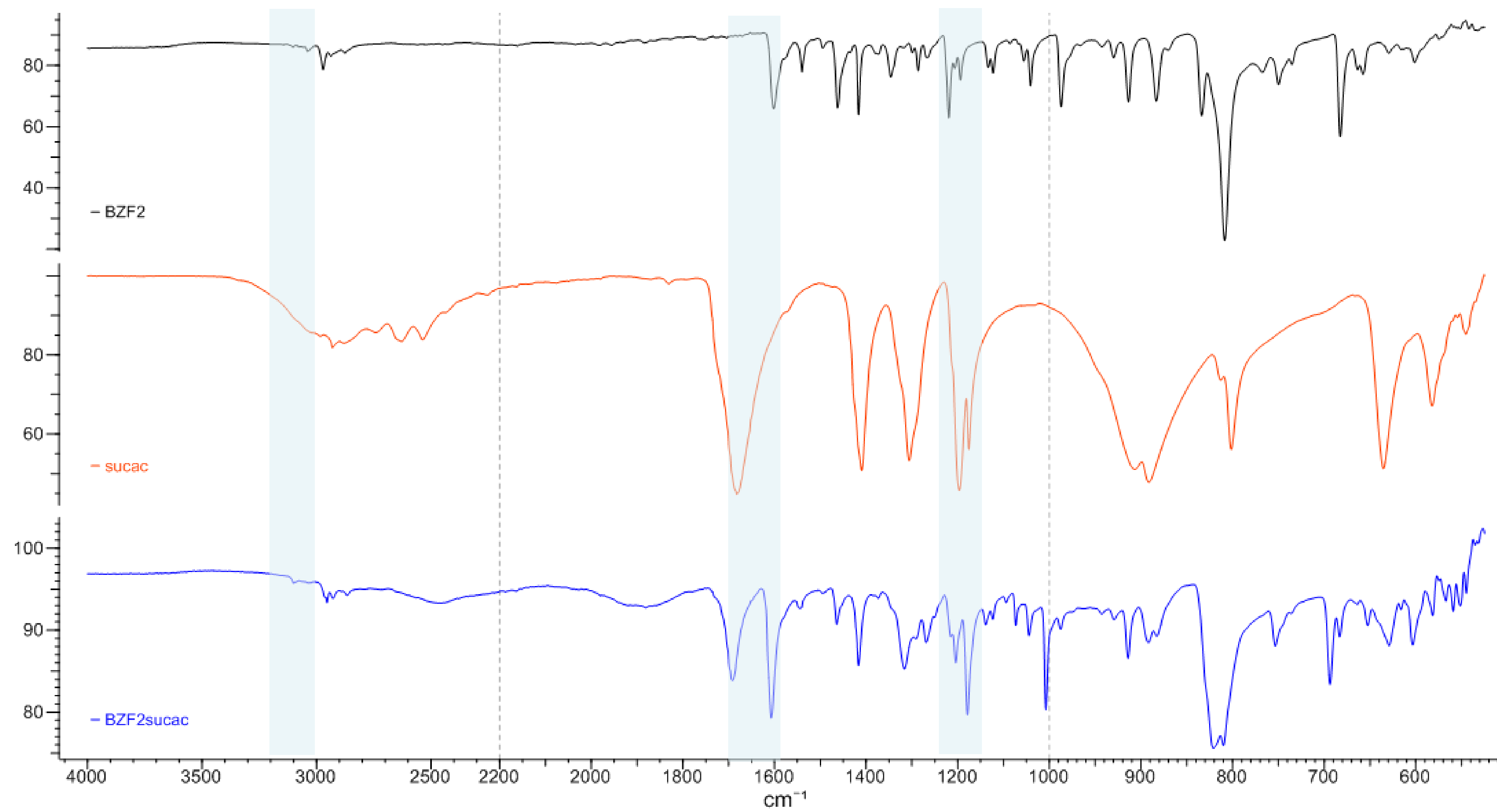
BZF1
sach
BZF1sach
80
60
40
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2oxac



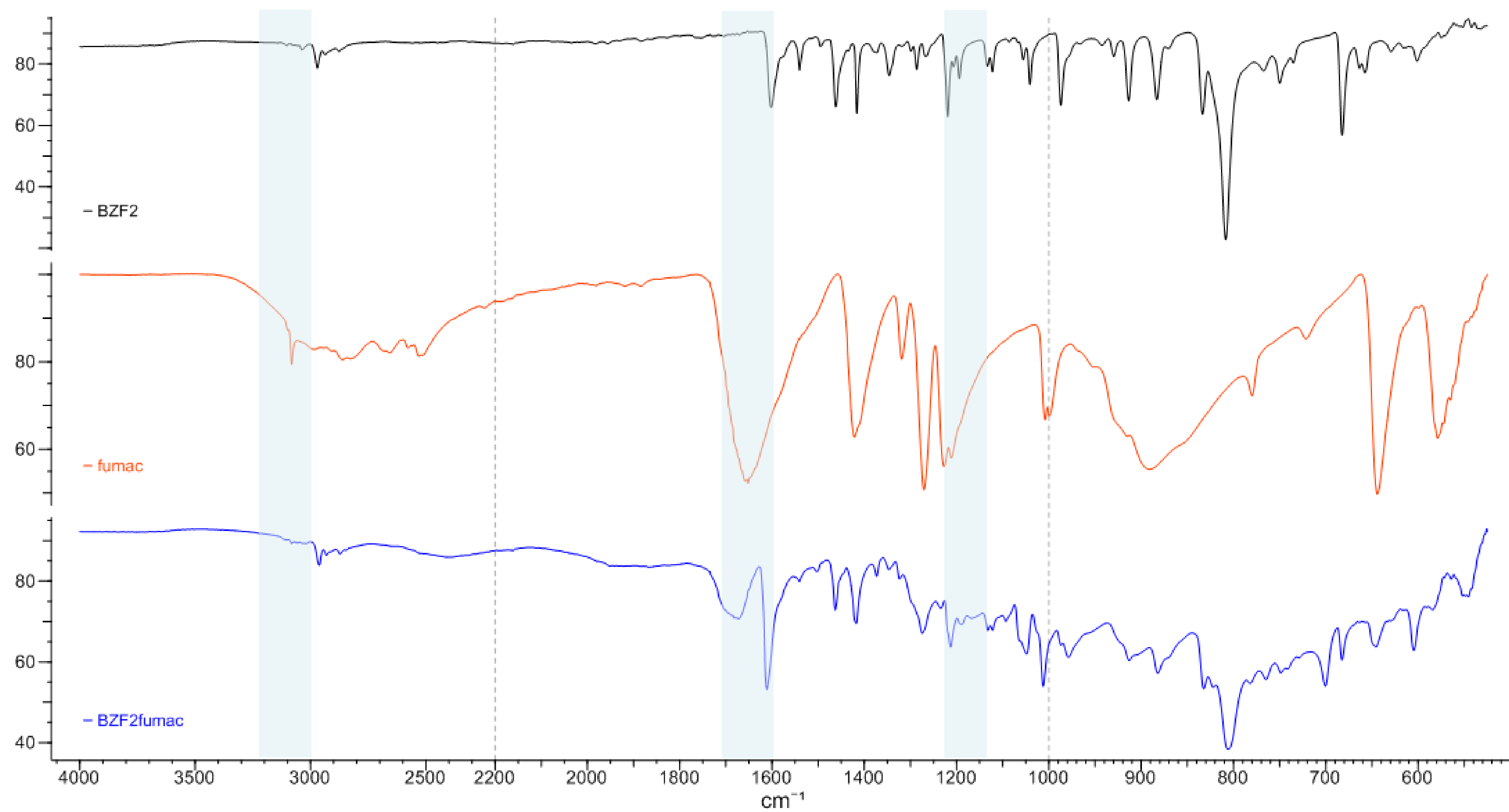
80
60
40
BZF2
90
80
oxac
80
60
BZF2oxac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2sucac



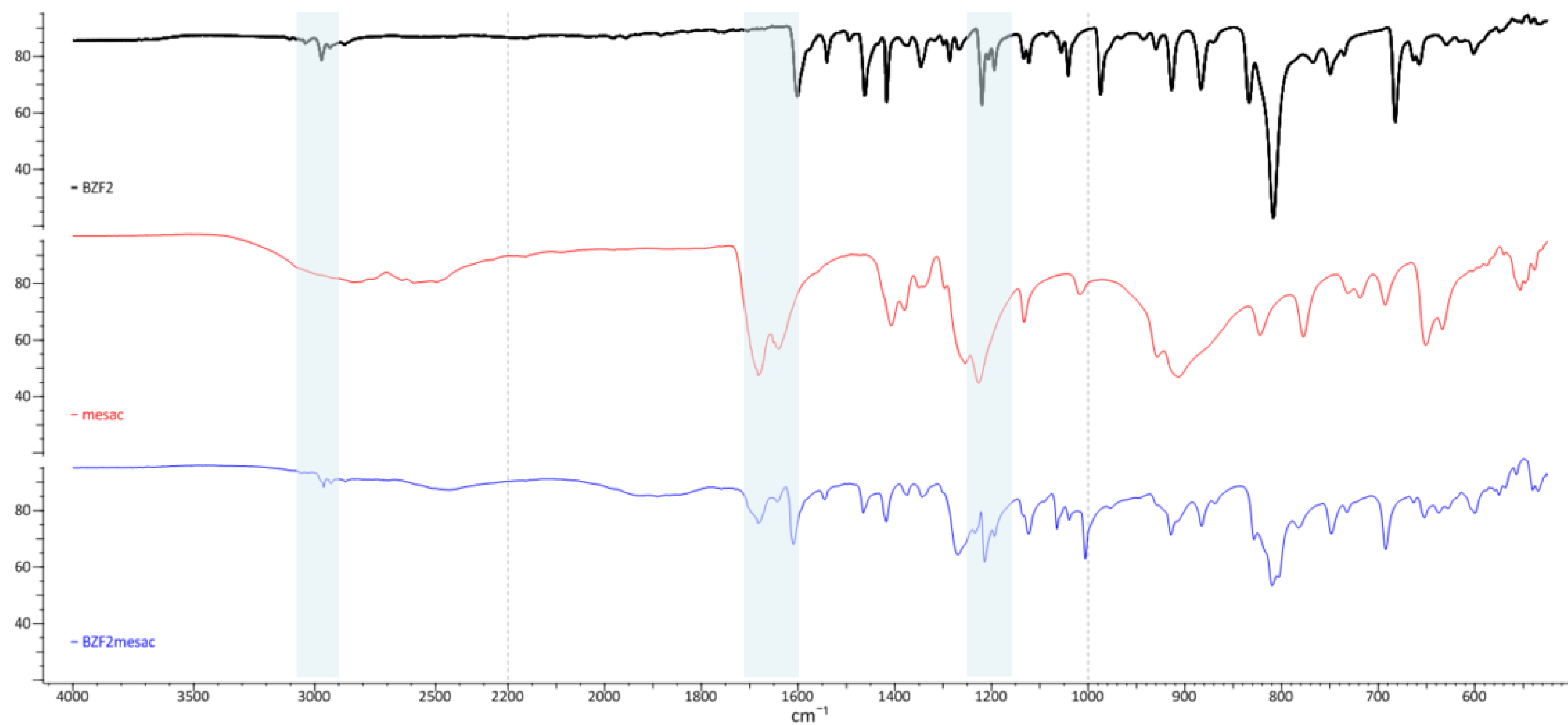
80
60
40
BZF2
80
60
sucac
100
90
80
BZF2sucac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm^{-1}

BZF2fumac



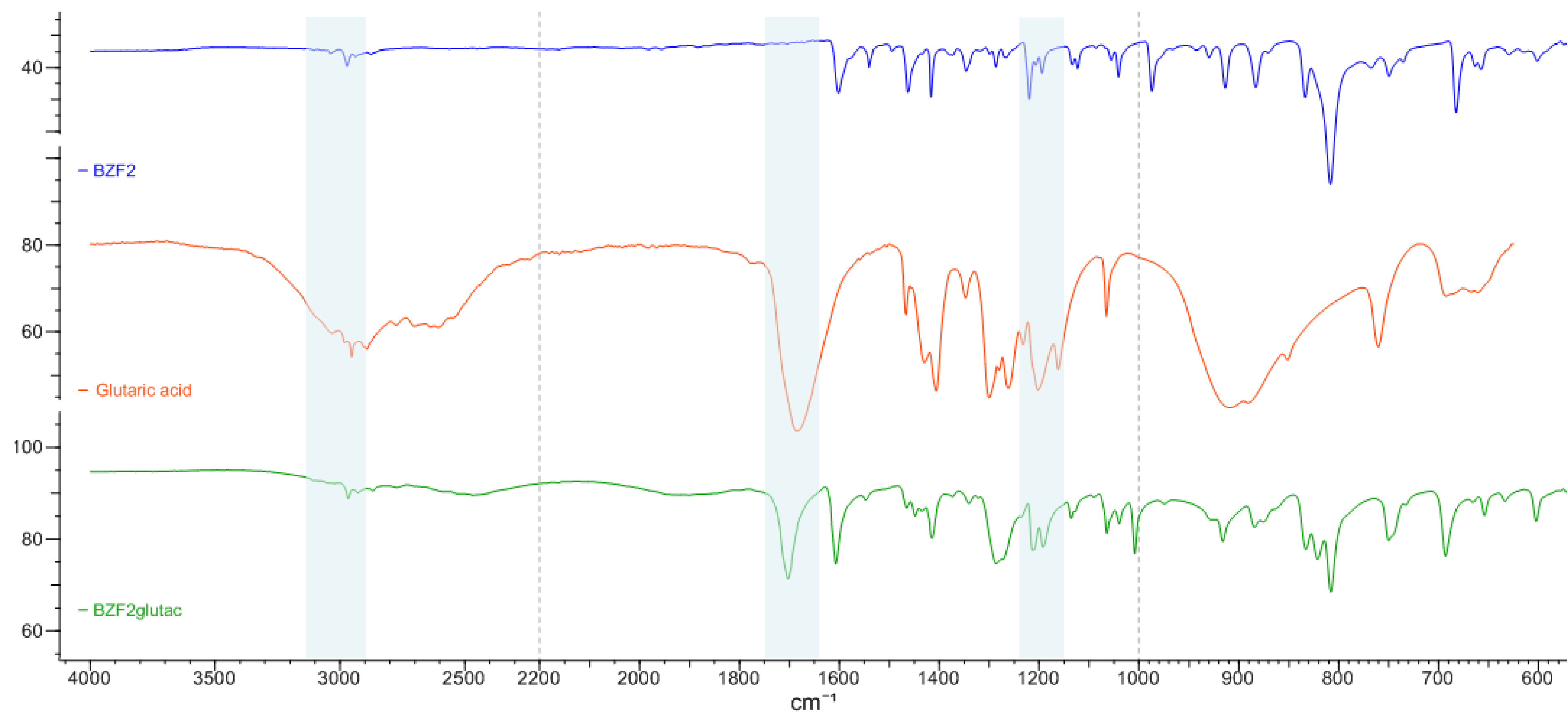
80
60
40
BZF2
80
60
fumac
80
60
40
BZF2fumac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2mesac



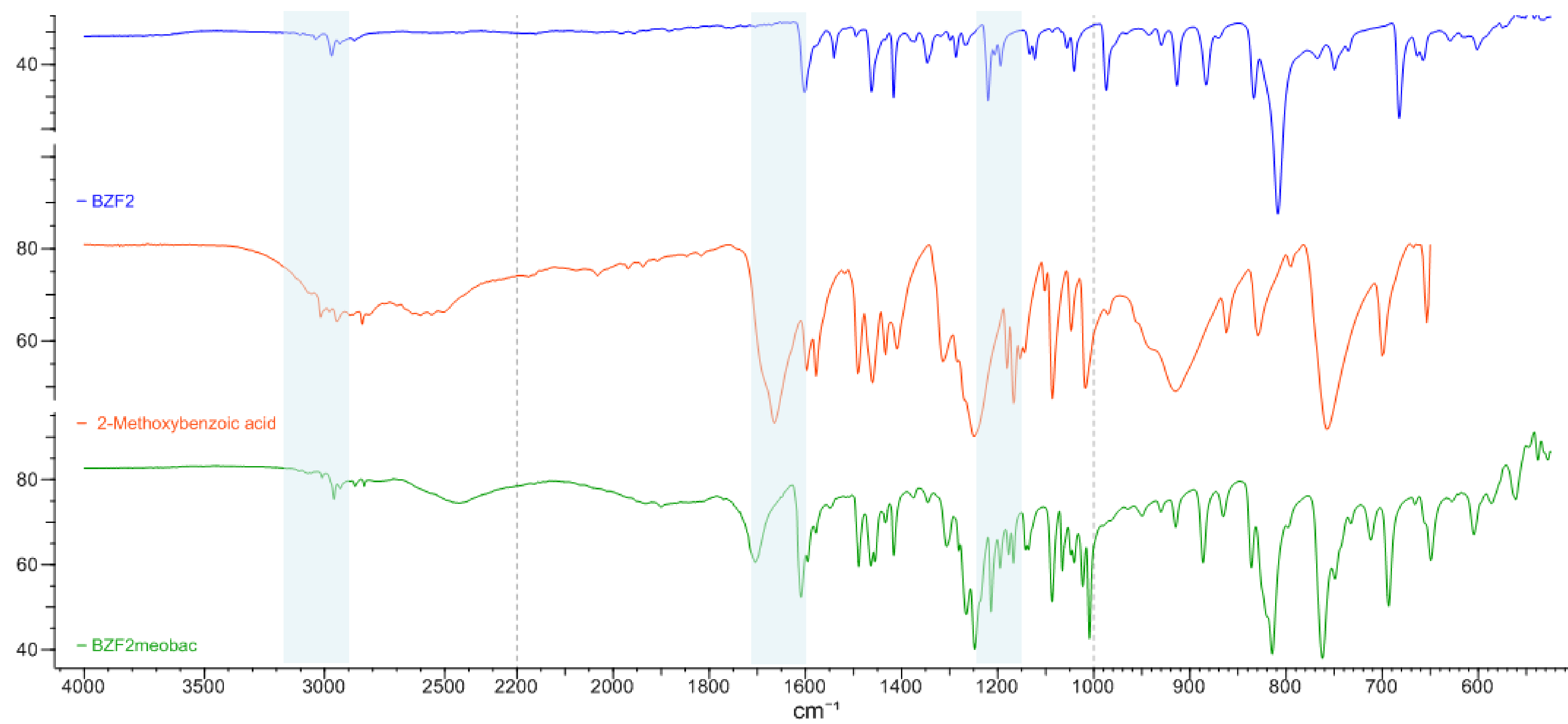
80
60
40
BZF2
mesac
BZF2mesac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2glutac



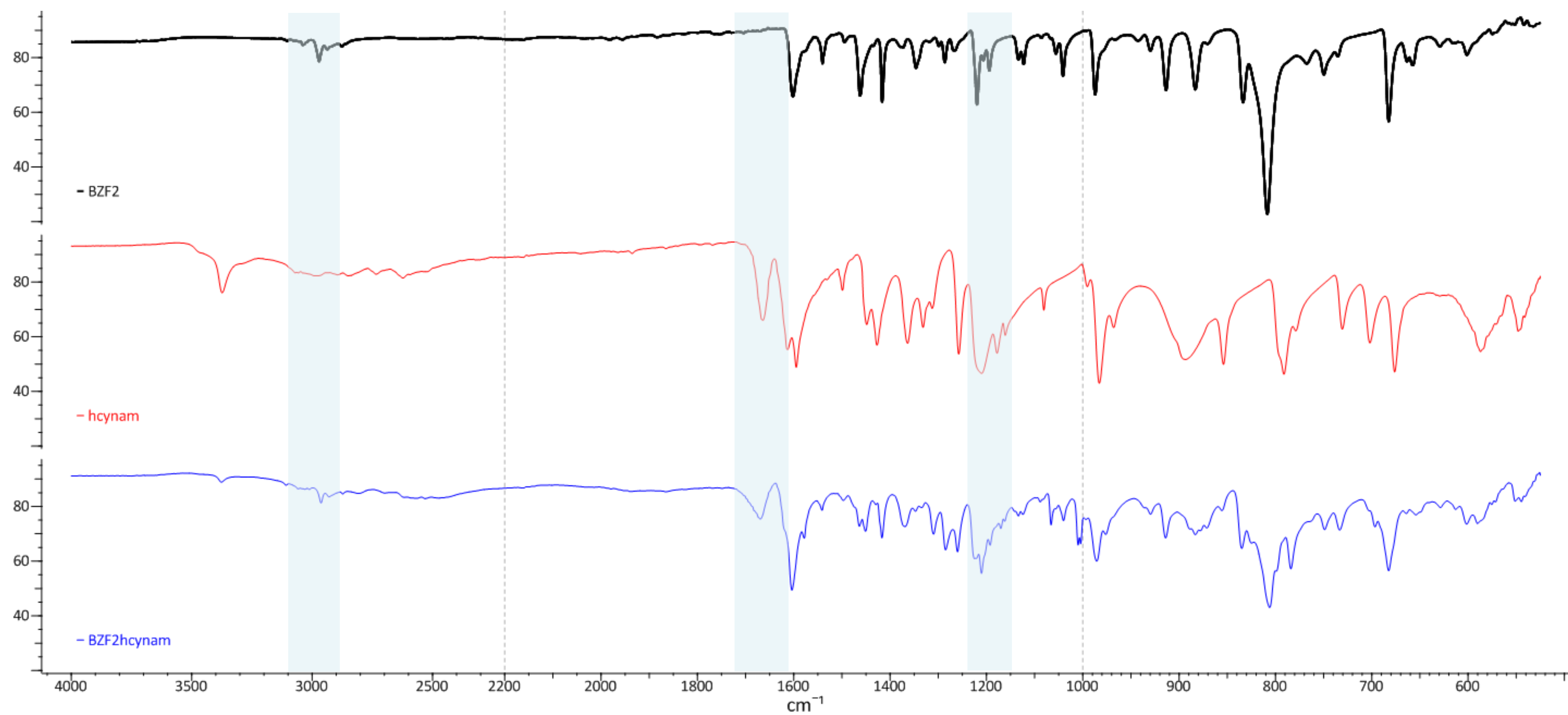
40
80
60
100
80
60
BZF2
Glutaric acid
BZF2glutac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2meobac

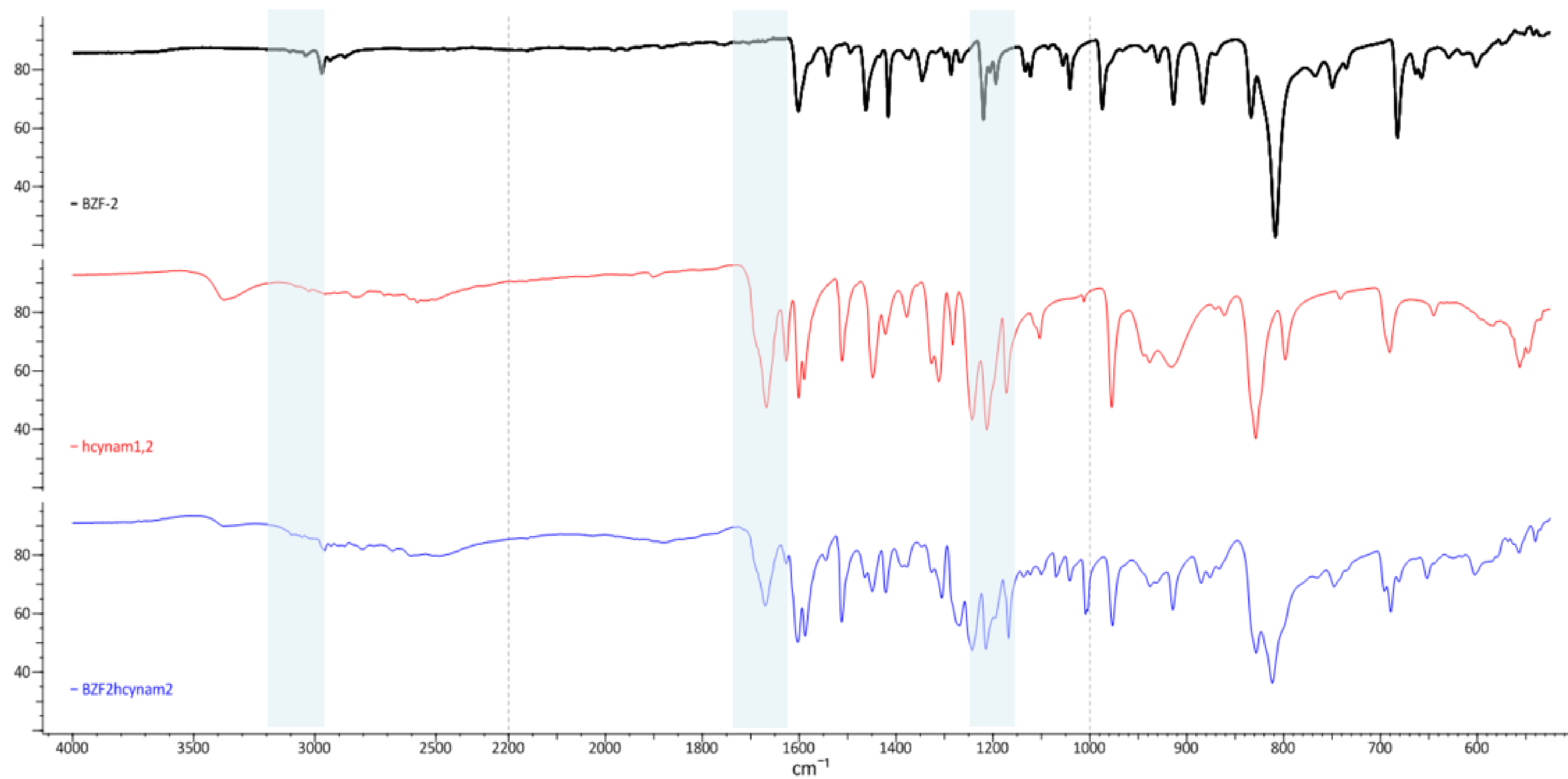


40
80
60
80
60
40
BZF2
2-Methoxybenzoic acid
BZF2meobac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

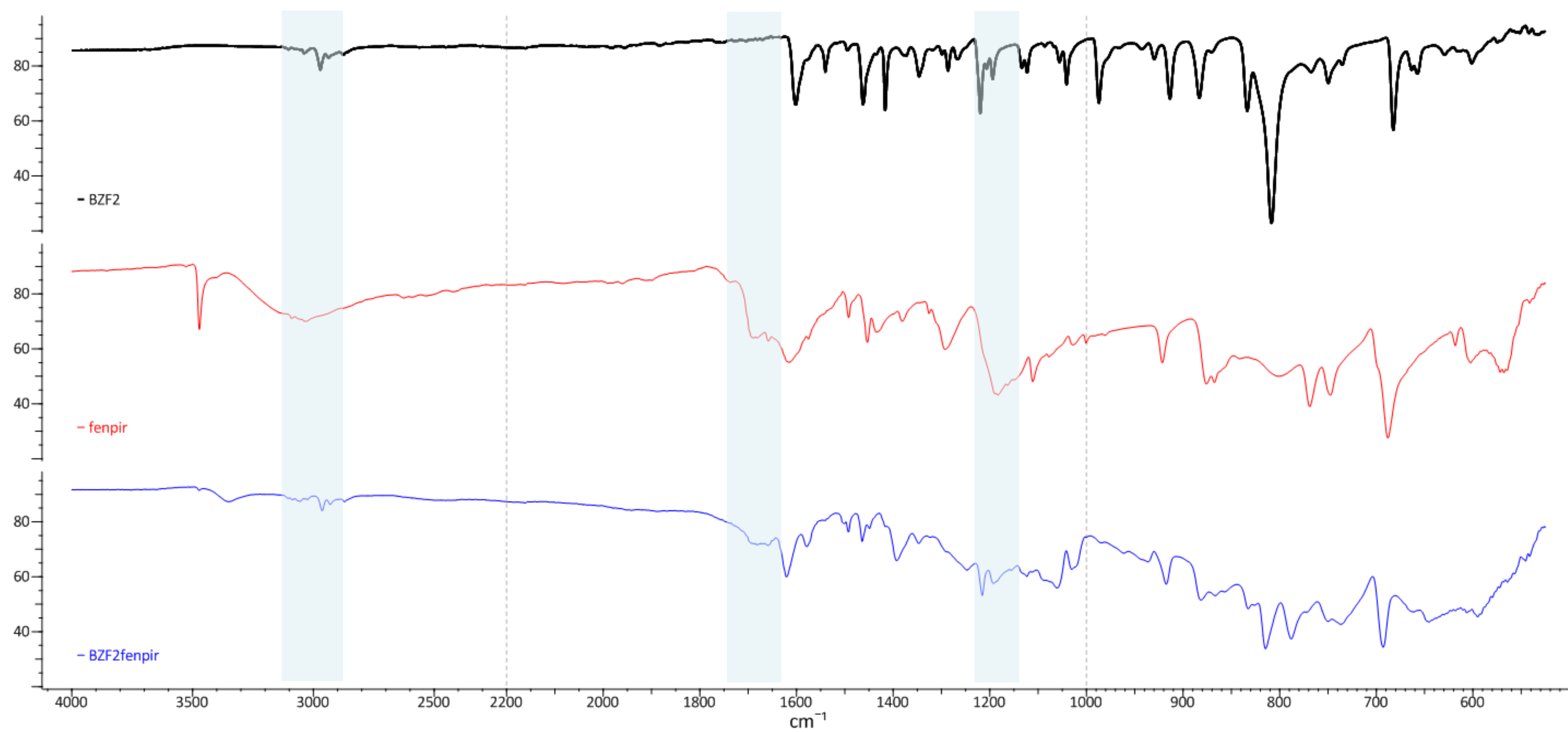
BZF2h3cynam



BZF2h4cynamt,j

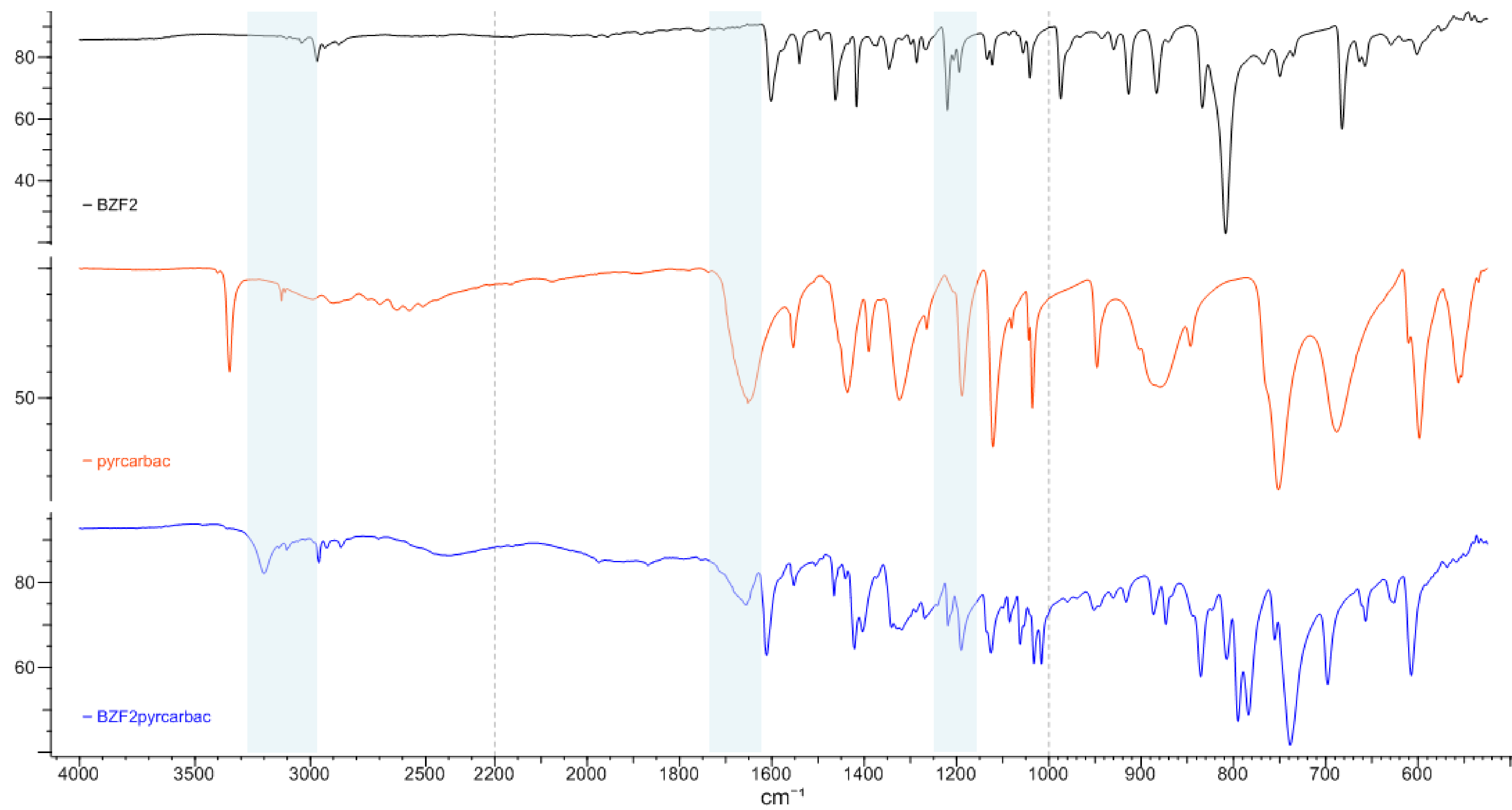


BZF2fenpir

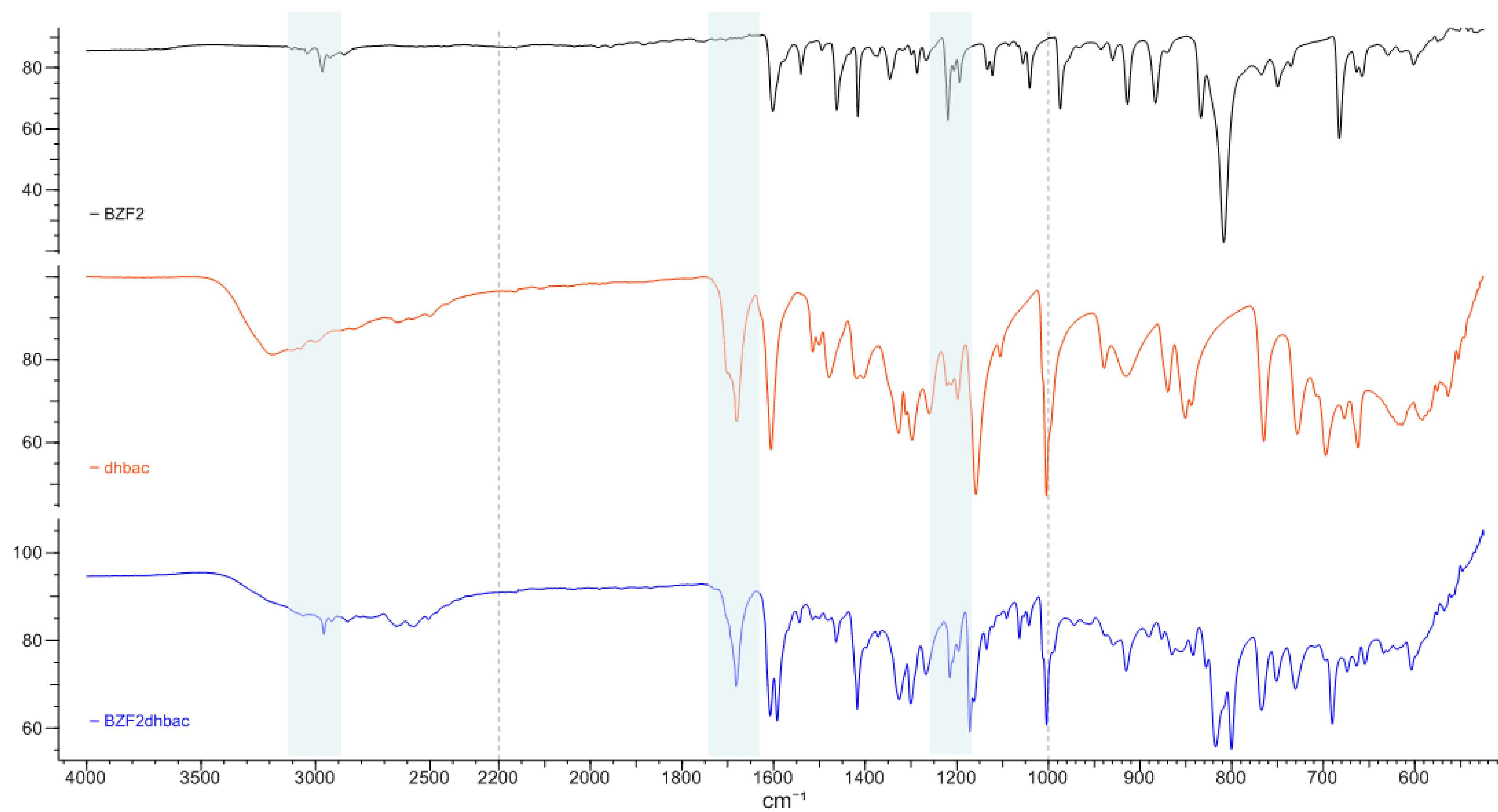


80
60
40
- BZF2
80
60
40
- fenpir
80
60
40
- BZF2fenpir
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2pyrcarbac

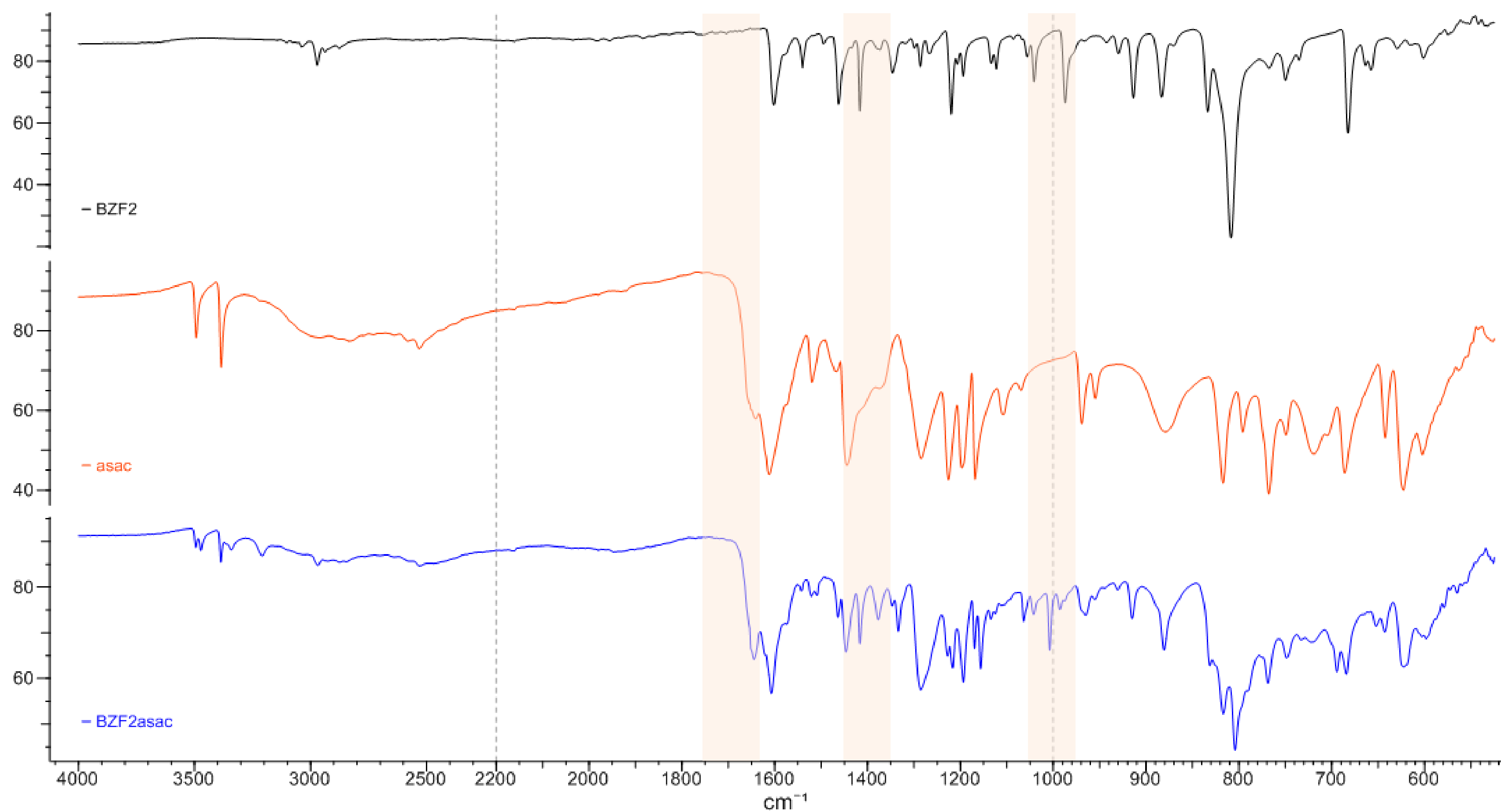


BZF2dhbac



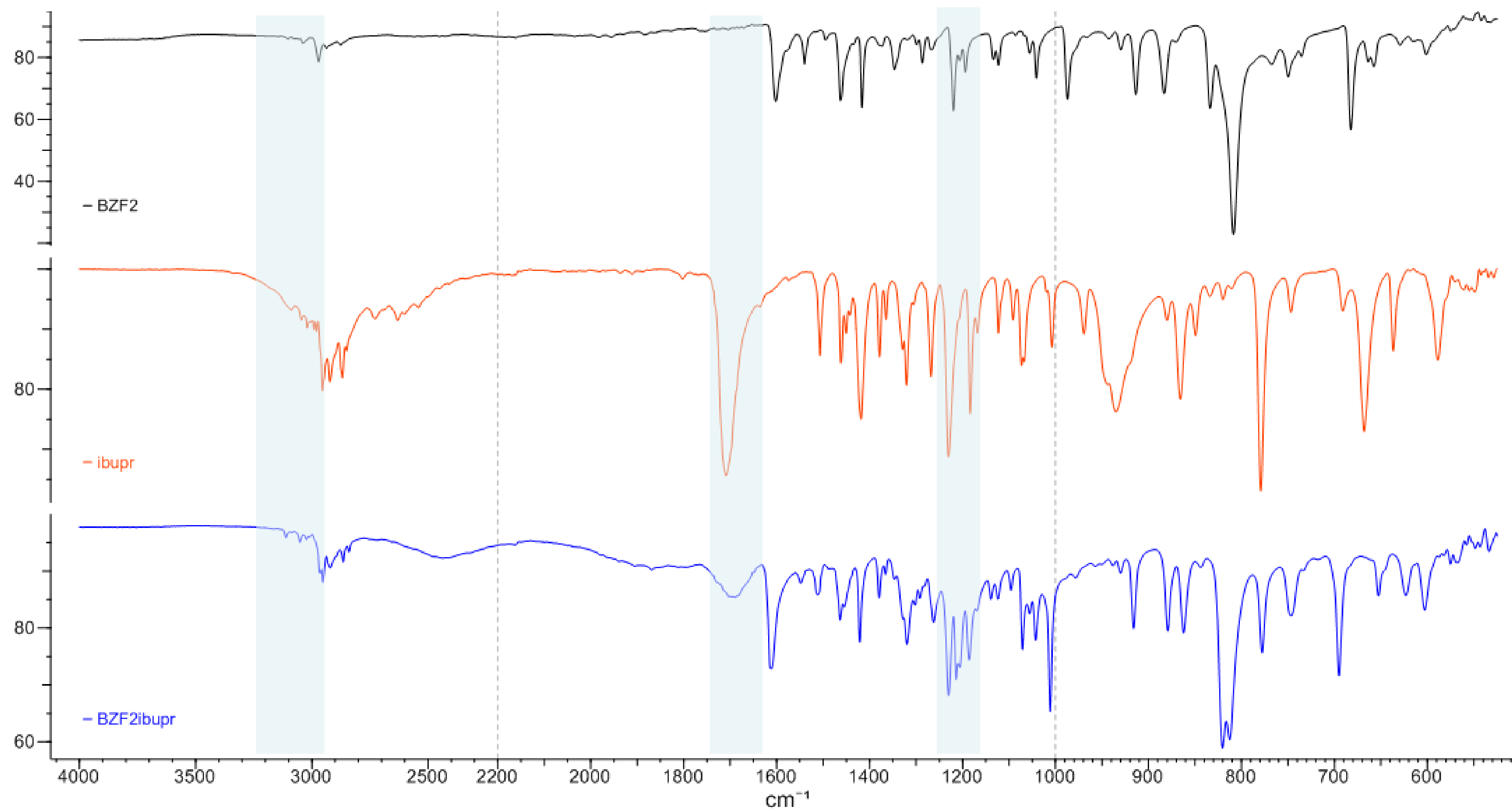
80
60
40
BZF2
80
60
dhbac
100
80
60
BZF2dhbac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2asac



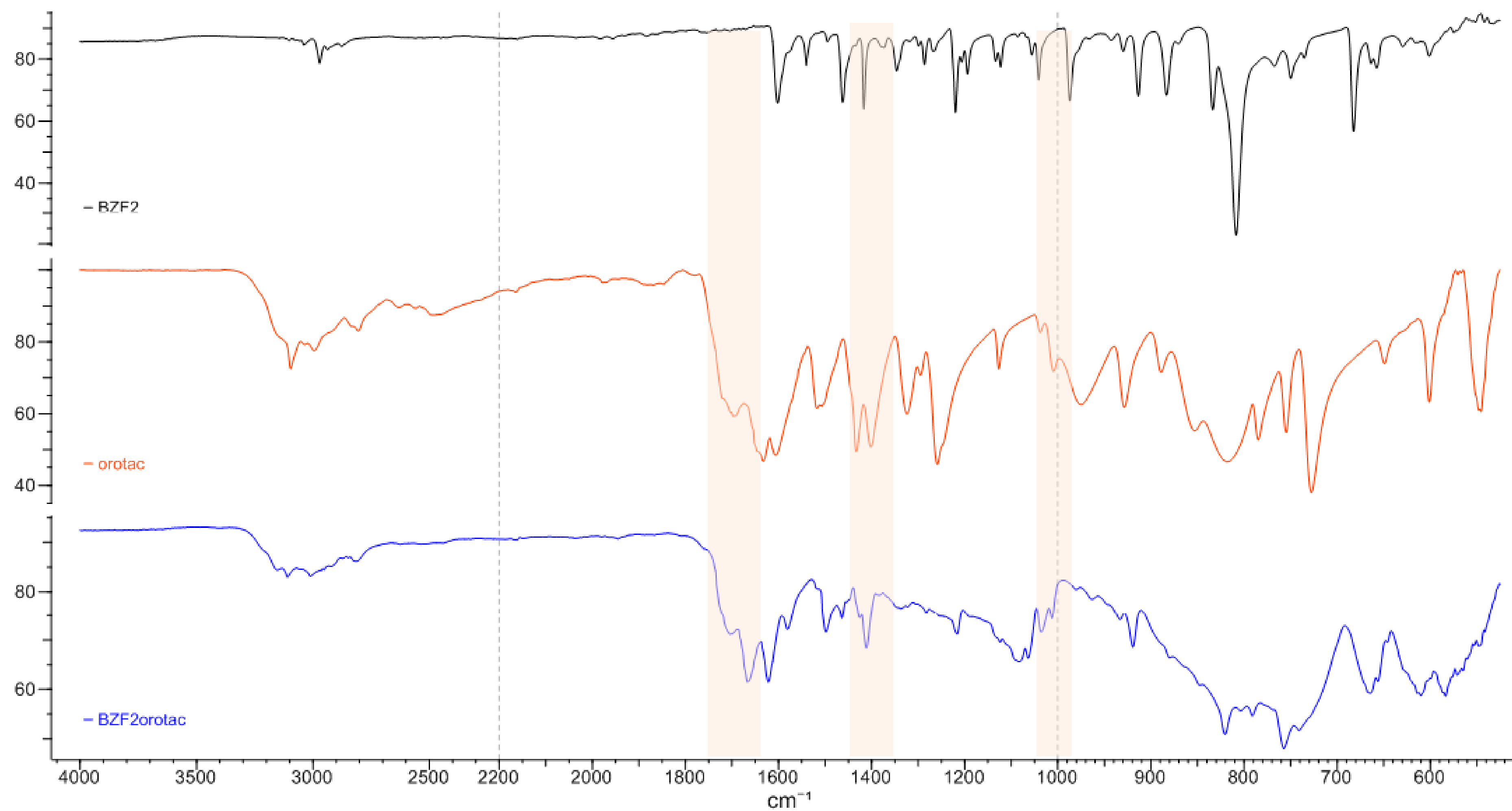
BZF2
asac
BZF2asac
80
60
40
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2ibupr



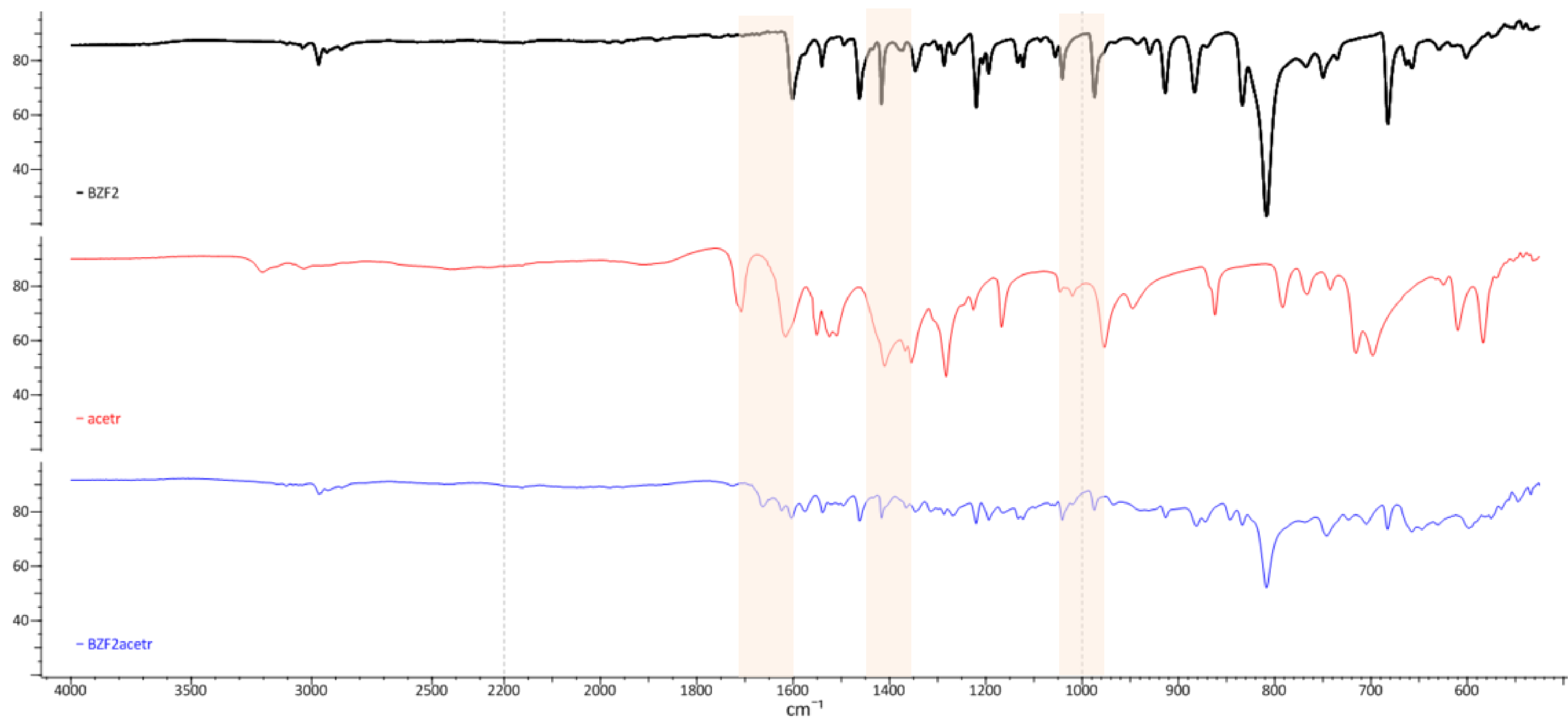
80
60
40
BZF2
80
ibupr
80
60
BZF2ibupr
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2orotac



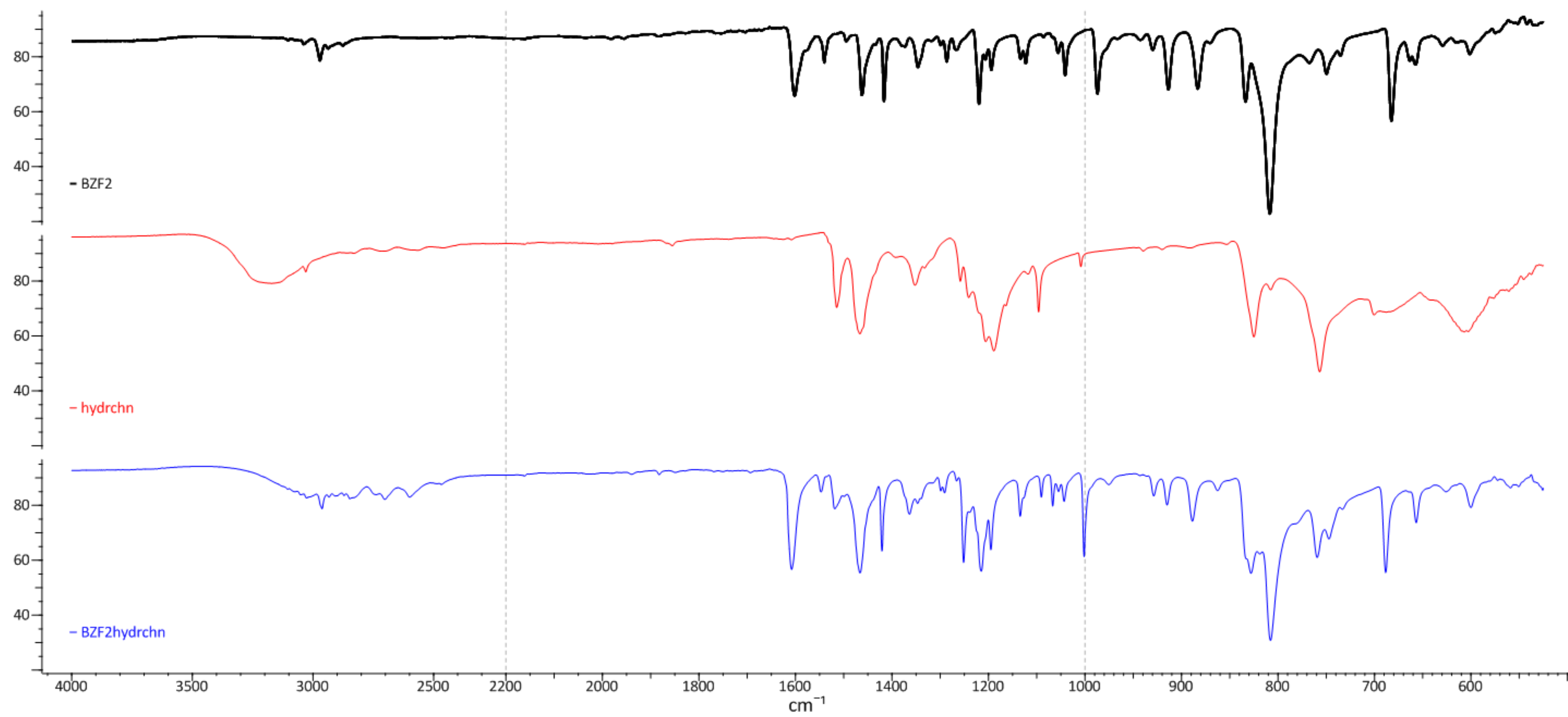
80
60
40
– BZF2
80
60
40
– orotac
80
60
– BZF2orotac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2acetr

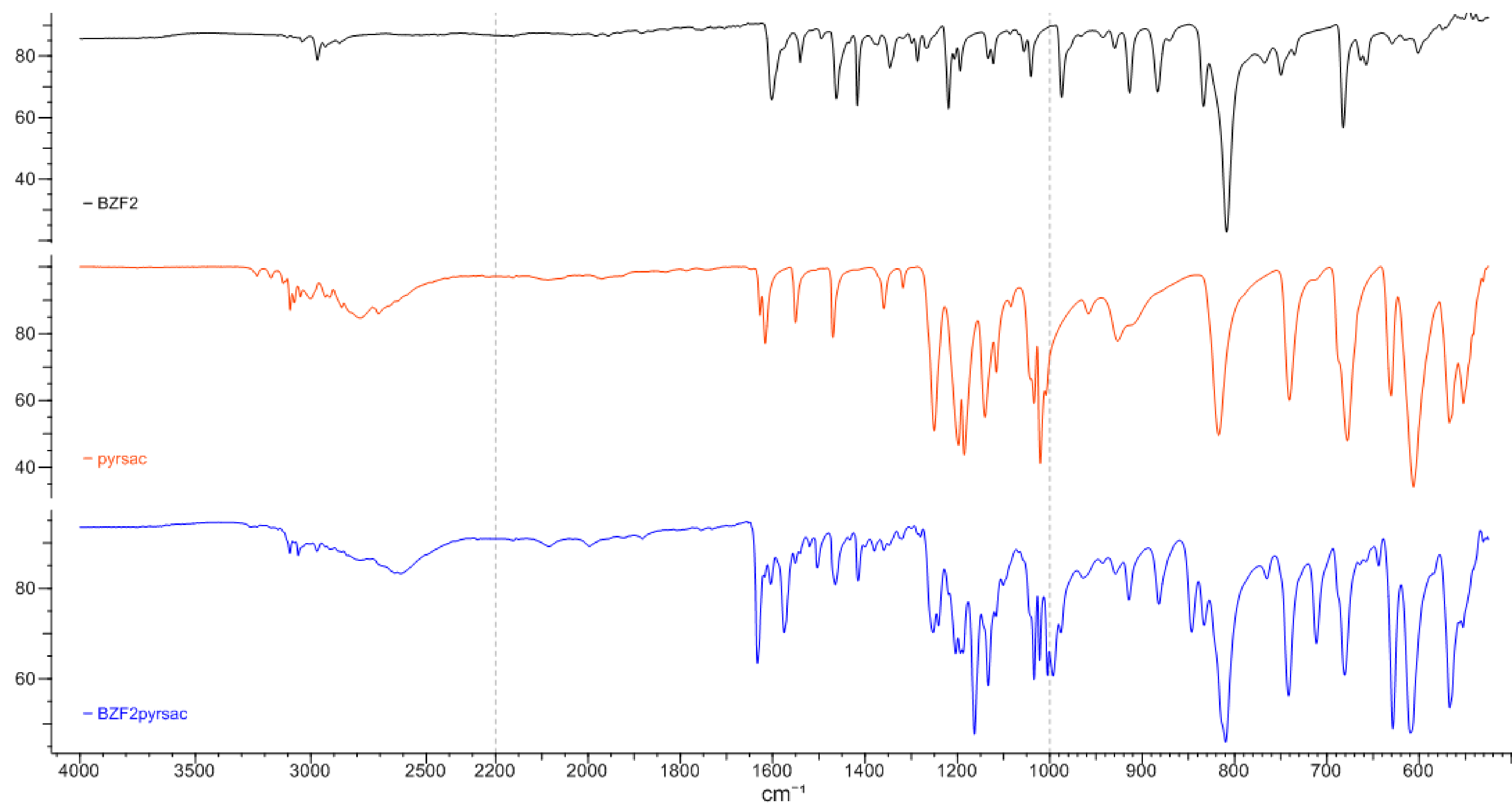


80
60
40
BZF2
80
60
40
acetr
80
60
40
BZF2acetr
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

BZF2hydrchn



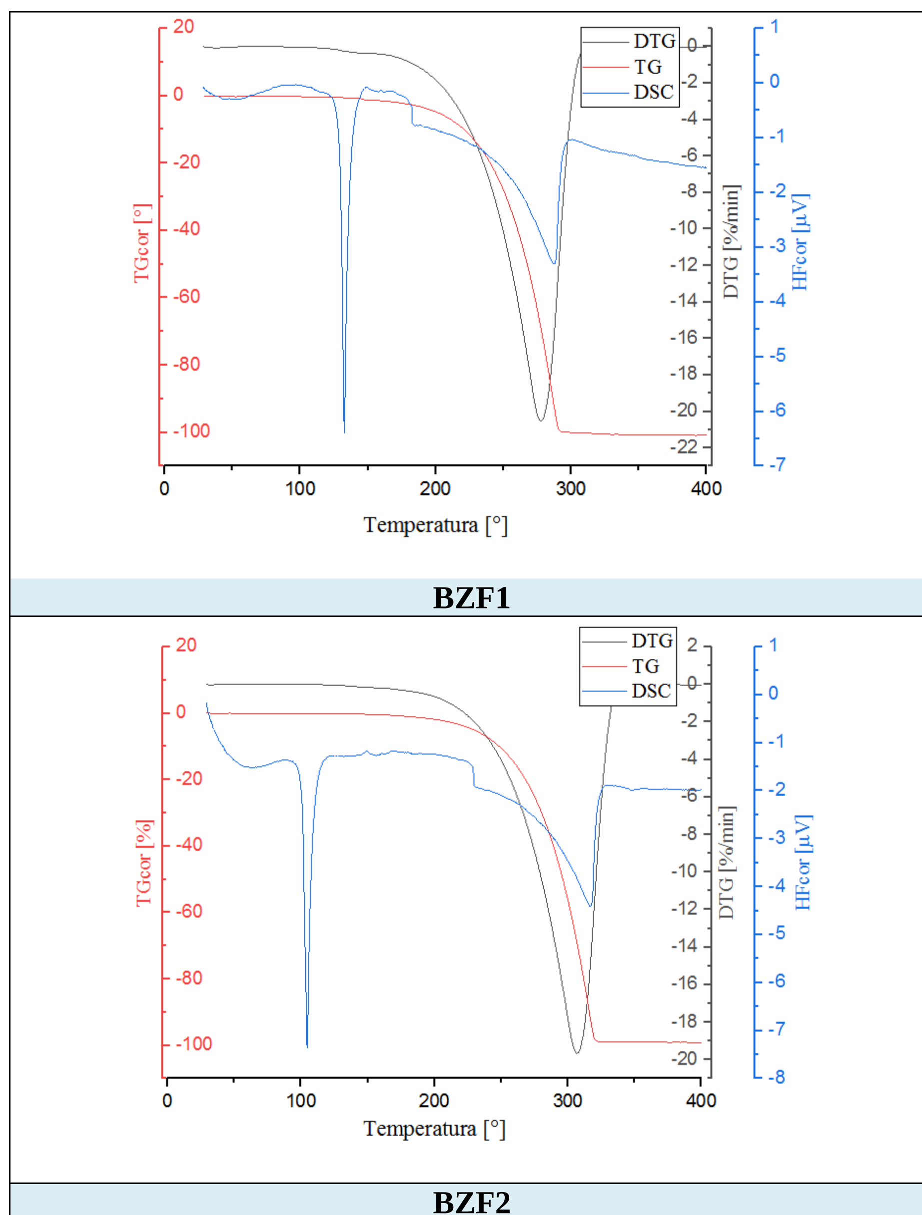
BZF2pyrsac


80
60
40
BZF2
80
60
40
pyrsac
80
60
BZF2pyrsac
4000
3500
3000
2500
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
900
800
700
600
cm⁻¹

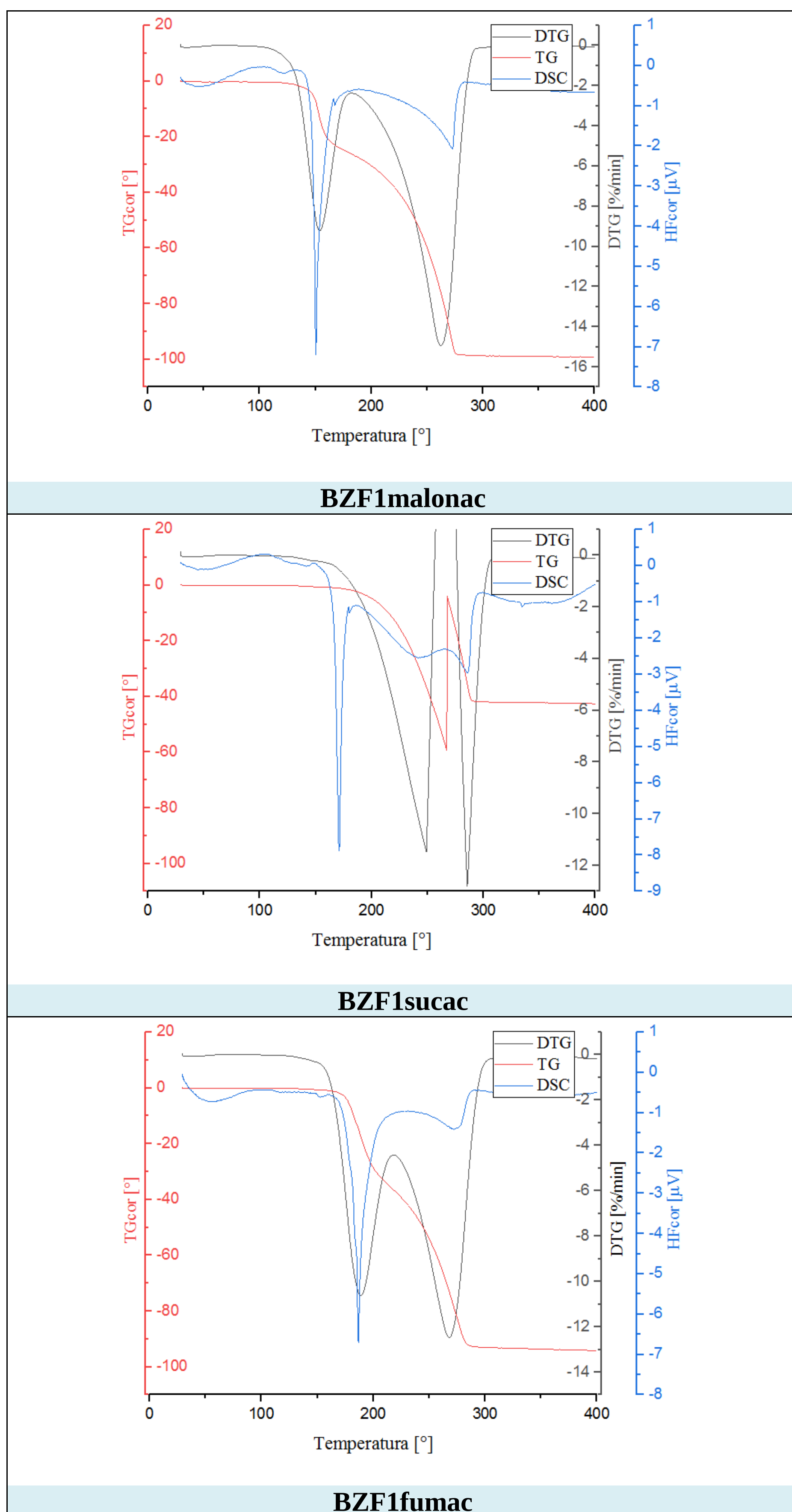
[S10]

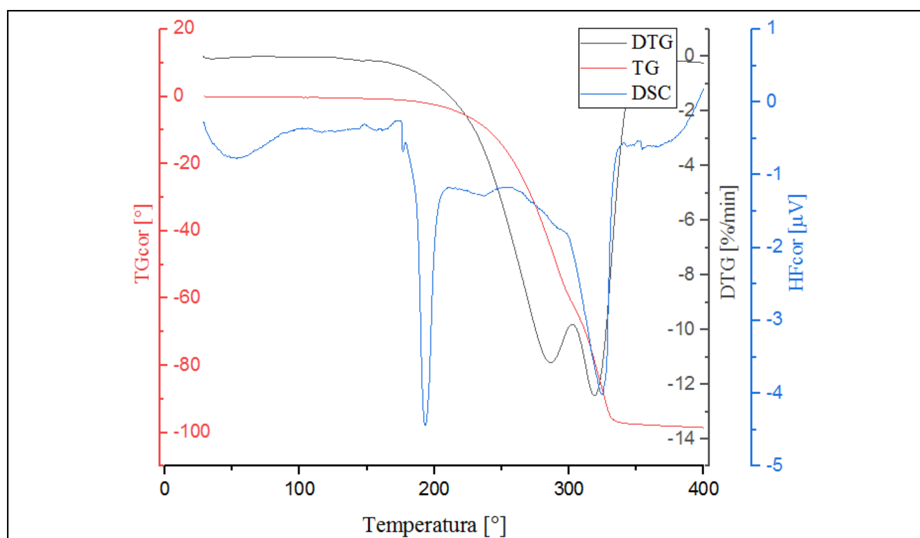
Temperatury topnienia ko-kryształów i soli

Rys. 10-1. Krzywe TG/DTG/DSC zarejestrowane dla związków BZF1 i BZF2

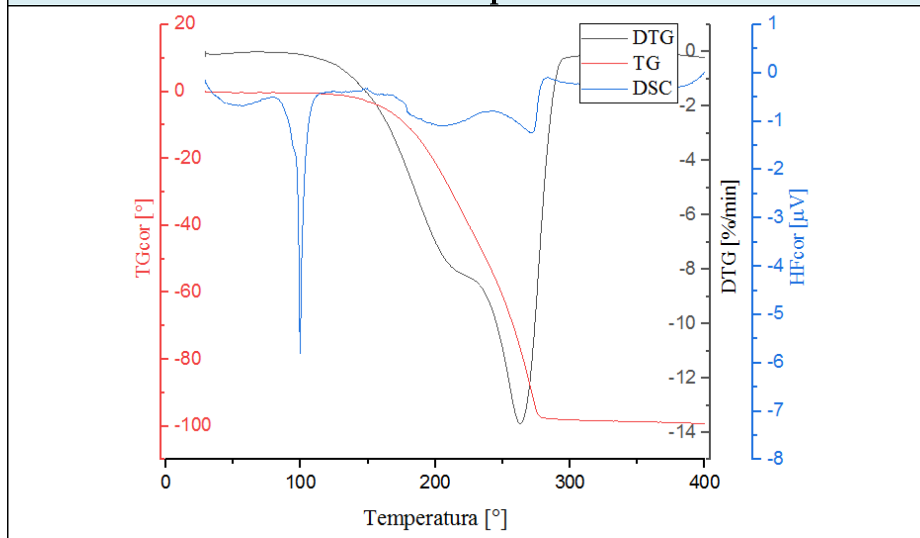


Rys. 10-2. Krzywe TG/DTG/DSC zarejestrowane dla ko-kryształów BZF1·ko-former

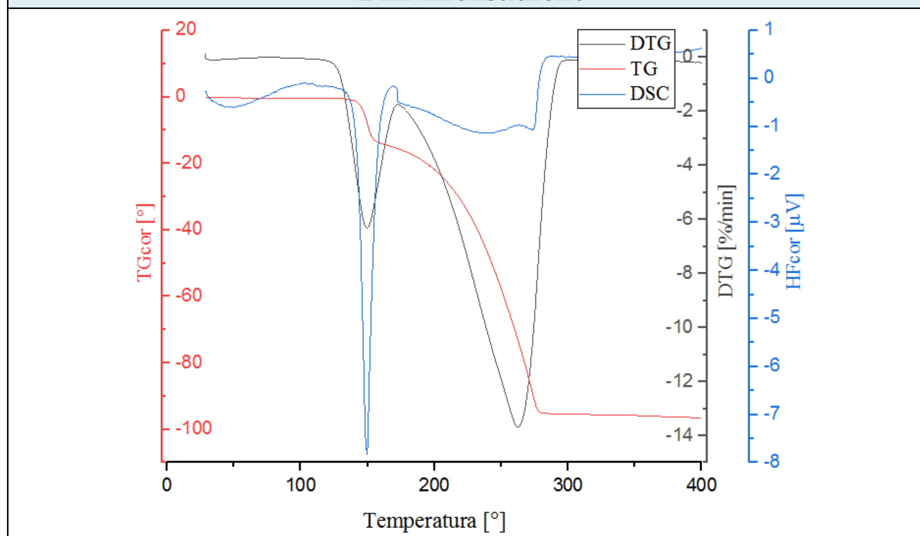




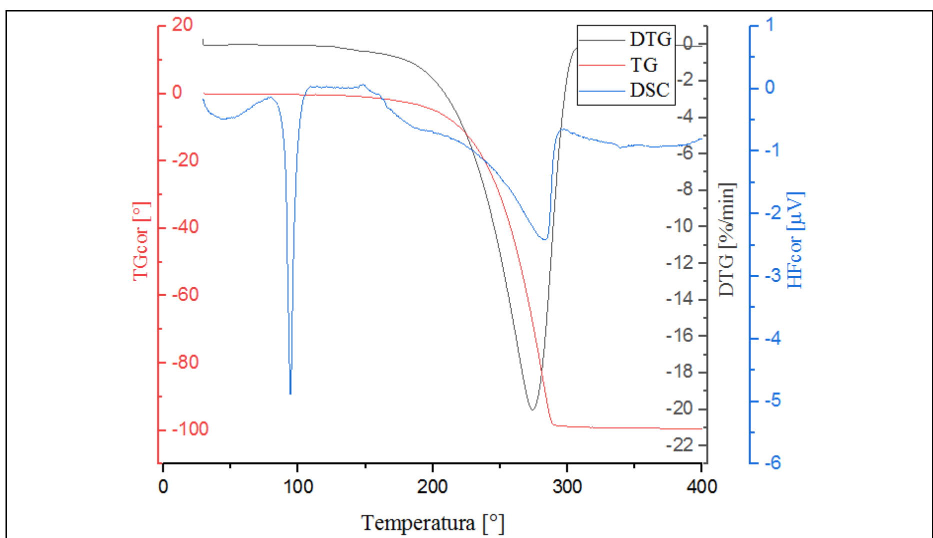
BZF1isopthac



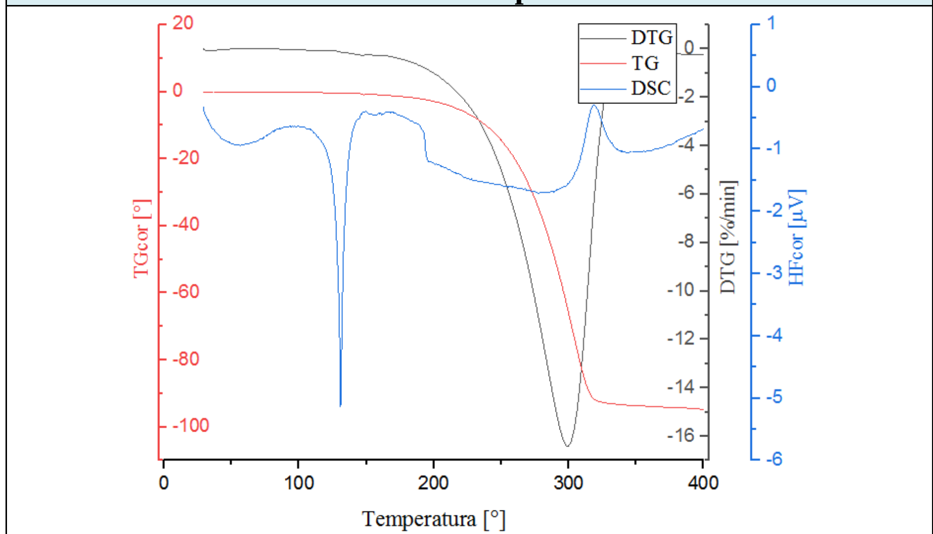
BZF1heksadient



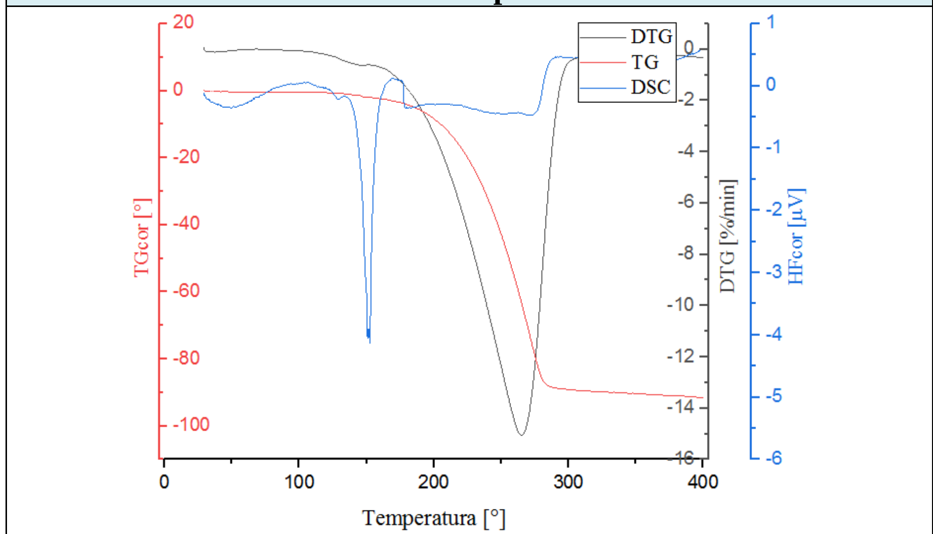
BZF1asac



BZF1ibupr

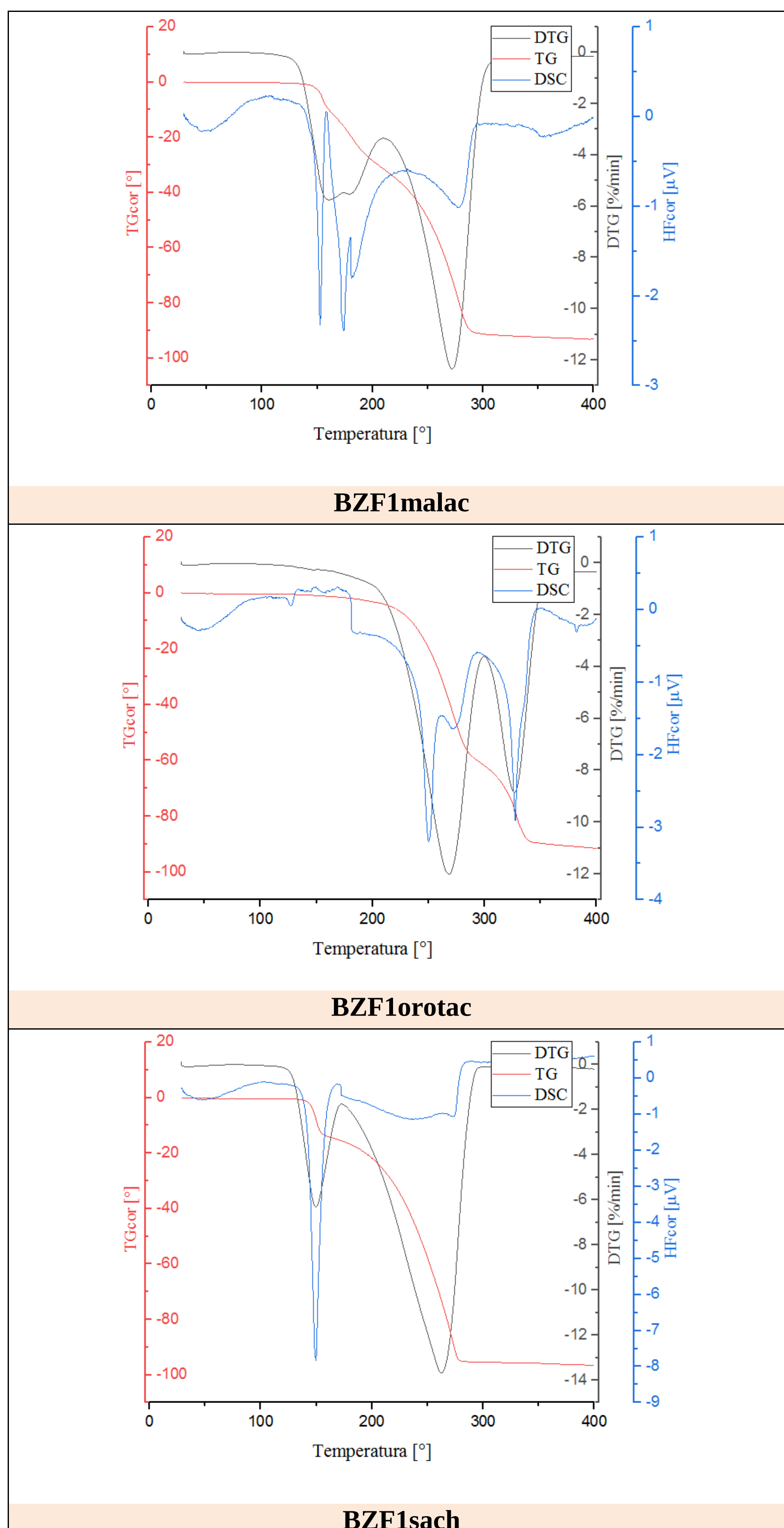


BZF1naprox

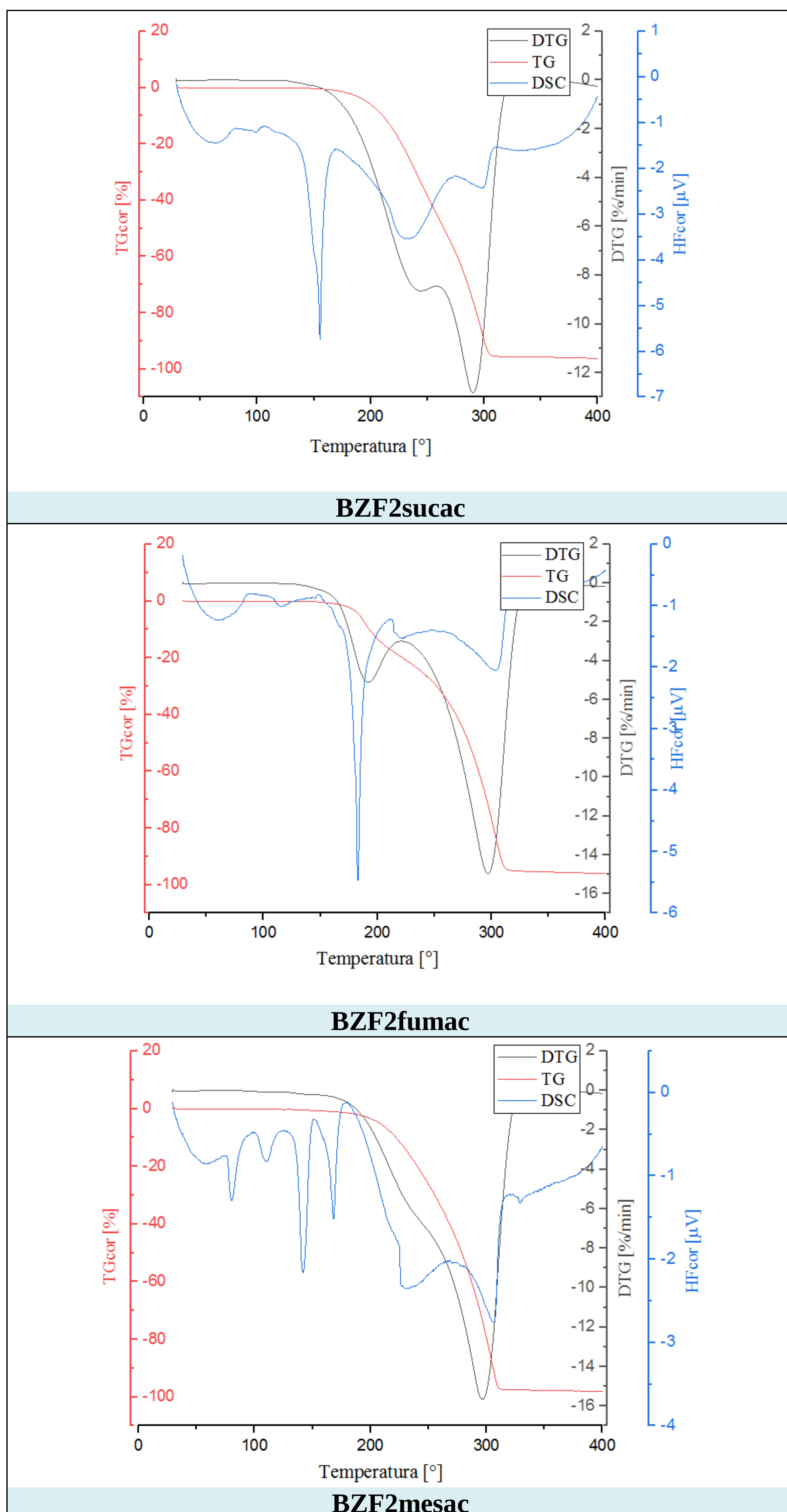


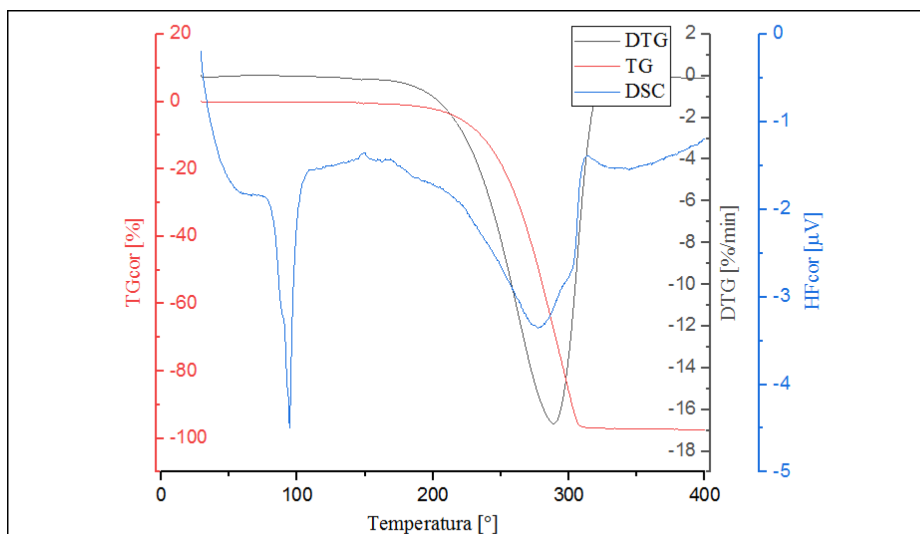
BZF1hydrchn

Rys. 10-3. Krzywe TG/DTG/DSC zarejestrowane dla serii soli $[HBZF1]^{+}·ko\text{-}former^{-}$

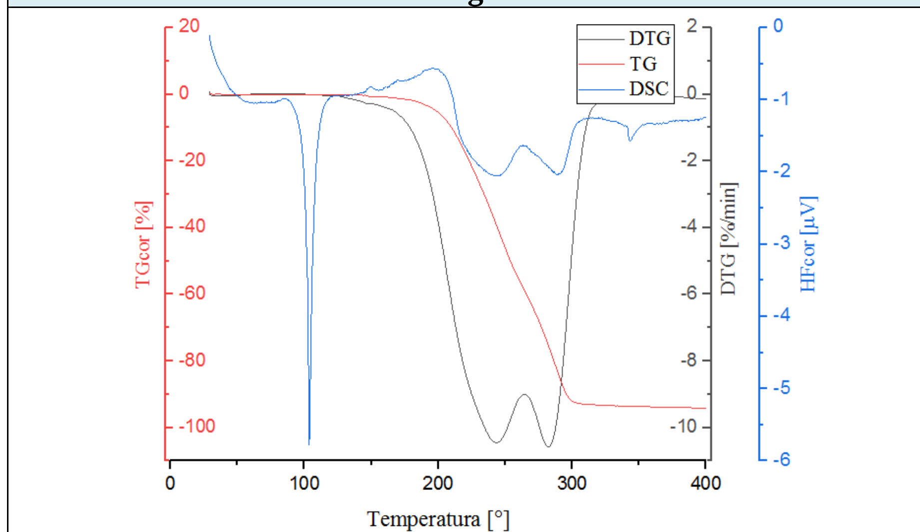


Rys. 10-4. Krzywe TG/DTG/DSC zarejestrowane dla ko-kryształów BZF2·ko-former

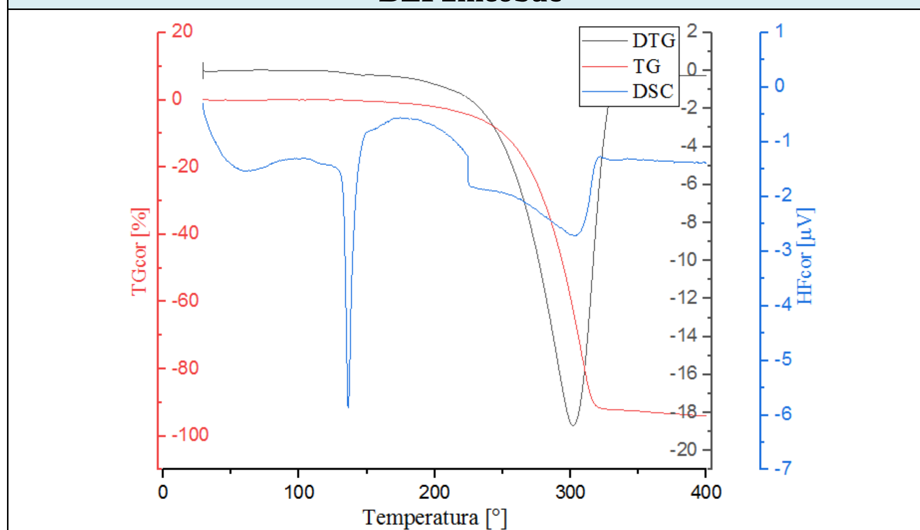




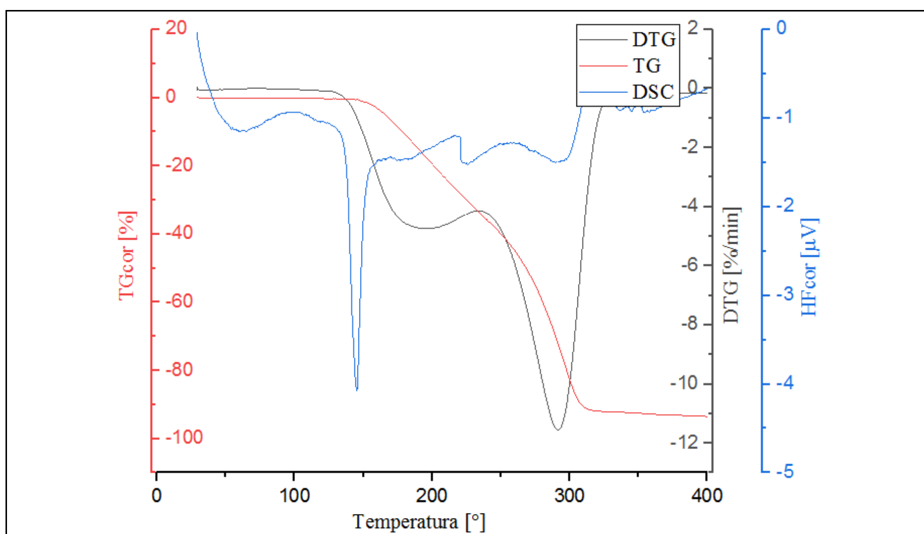
BZF2glutac



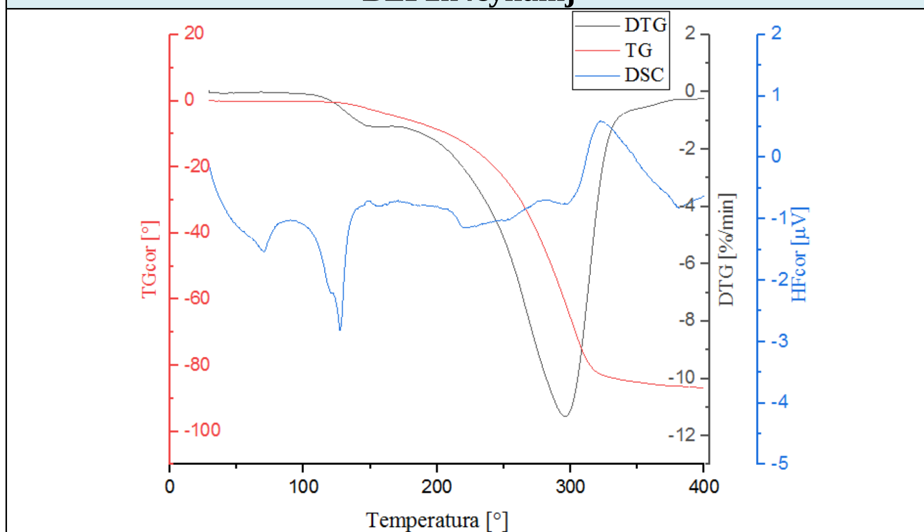
BZF2meobac



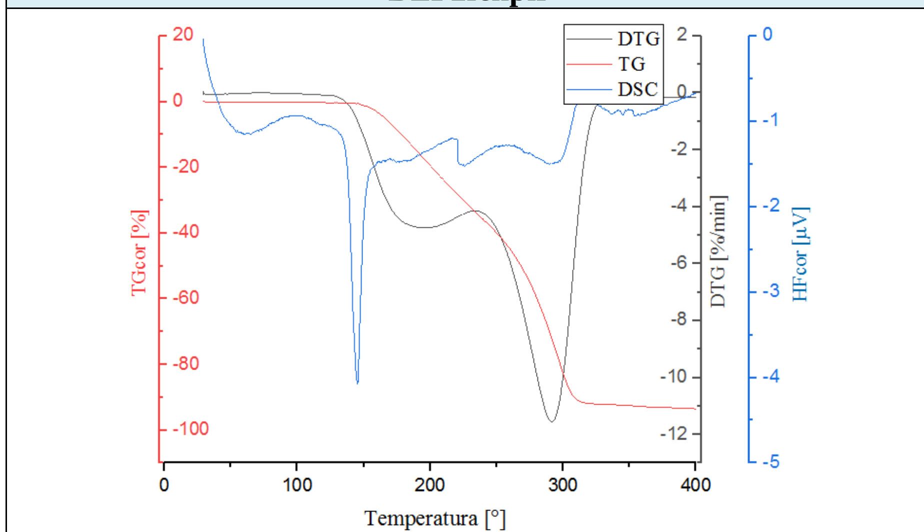
BZF2h3cynam



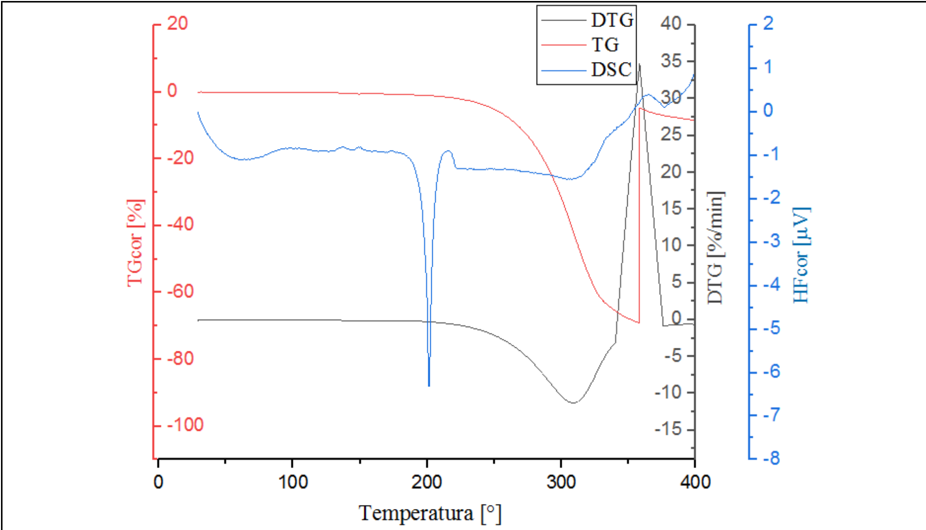
BZF2h4cynamj



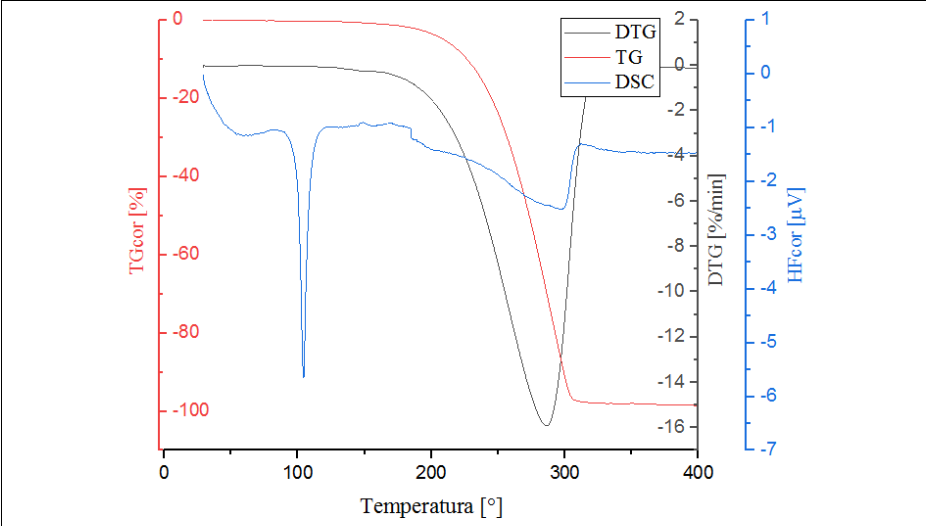
BZF2fenpir



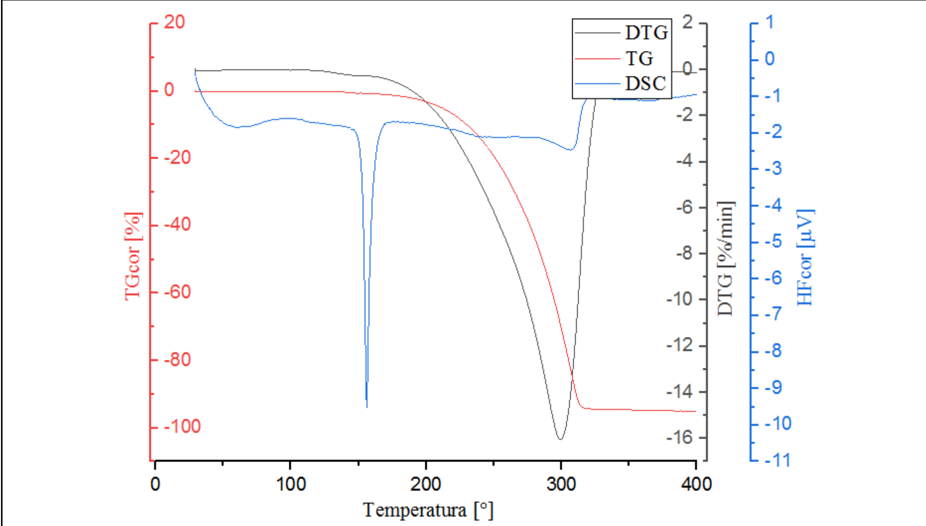
BZF2pyrcarbac



BZF2dhbac

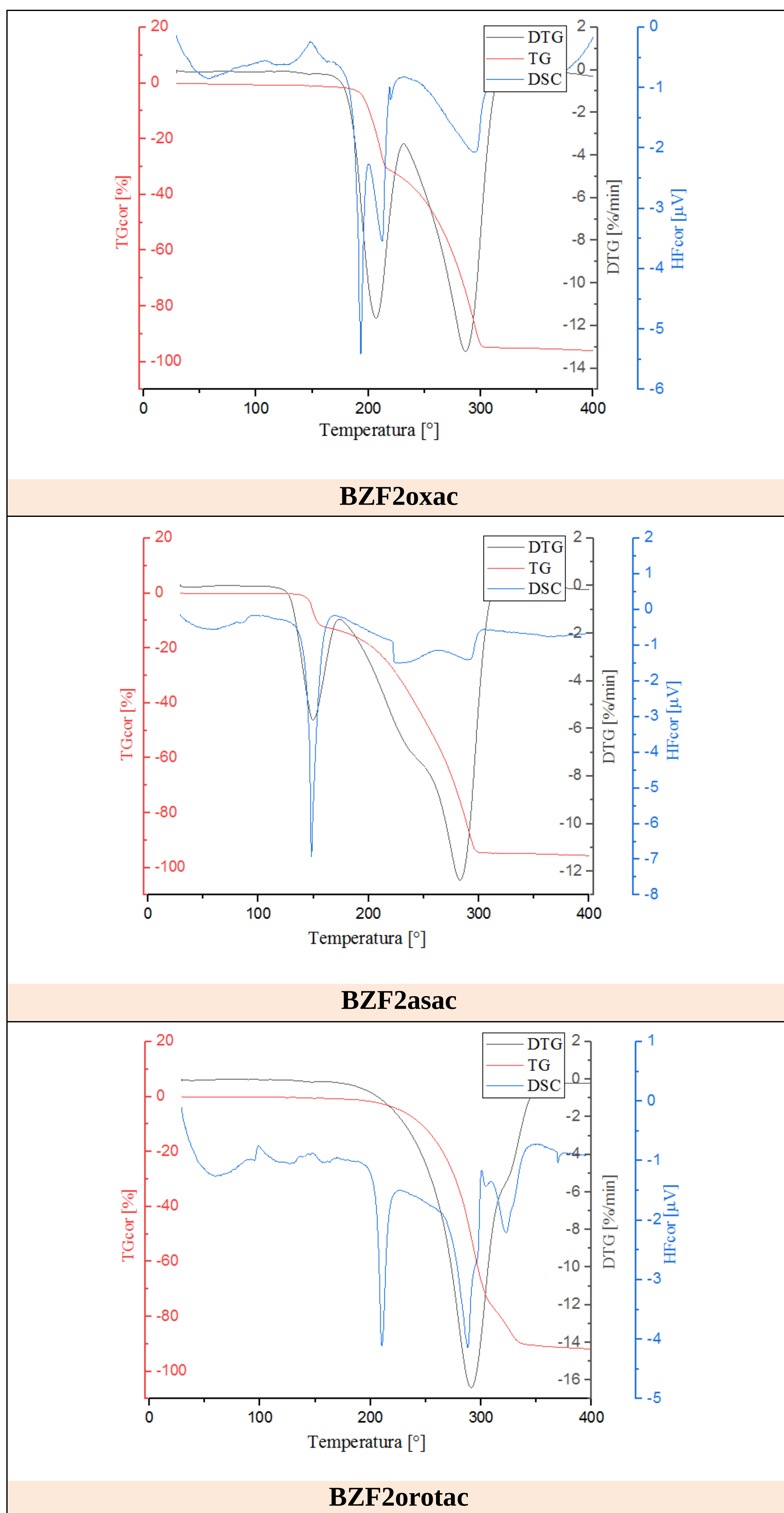


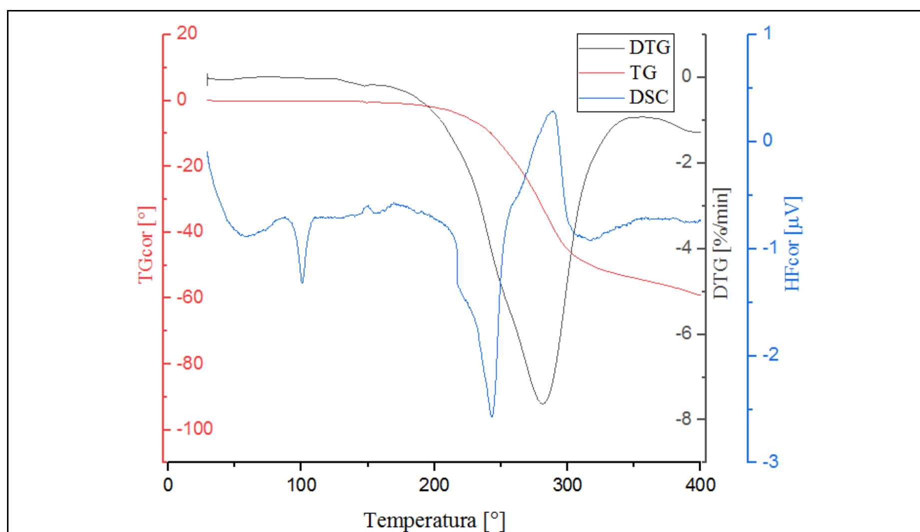
BZF2ibupr



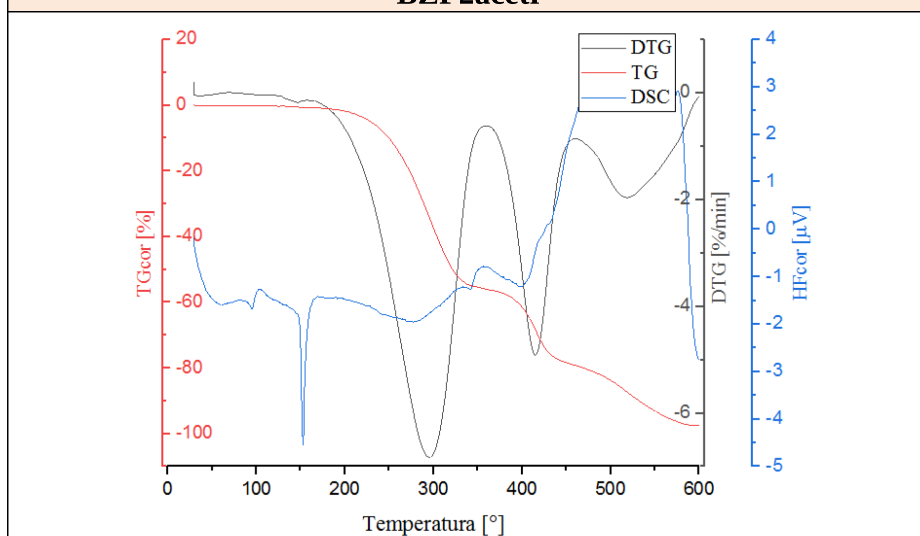
BZF2hydrchn

Rys. 10-5. Krzywe TG/DTG/DSC zarejestrowane dla serii soli [HBZF2]$^{+}$·ko-former^{-}





BZF2acetr



BZF2pyrsac

Streszczenie

Lublin 2019

UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ W LUBLINIE
Instytut Nauk Chemicznych
Katedra Chemii Ogólnej, Koordynacyjnej i Krystalografii

DWUSKŁADNIKOWE KRYSTALICZNE KOMPLEKSY MOLEKULARNE WYBRANYCH POCHODNYCH BENZOFURANU

Autor: mgr Ilona B. Materek
Promotor: prof. dr hab. Anna E. Kozioł
Promotor pomocniczy: dr Liliana A. Mazur

Pierwsza część przedstawionej pracy stanowi przegląd literatury i opisuje zagadnienia powiązane z dziedziną chemii supramolekularnej, inżynierii krystalicznej, oddziaływaniami w fazie stałej, a także syntezą i metodami charakterystyki krystalicznych kompleksów molekularnych. Dane dostępne w literaturze oraz bazie danych strukturalnych pozwoliły na stworzenie koncepcji i celów badawczych niniejszej rozprawy.

W prezentowanej pracy doktorskiej opracowałam metodę syntezy dwuskładnikowych krystalicznych kompleksów molekularnych dwu pochodnych benzofuranu (BZF) z wybranymi ko-formerami, którymi były kwasy dikarboksylowe, związki monokarboksylowe oraz inne, takie jak hydrochinon czy sacharyna. Łącznie, według opracowanego sposobu syntezy otrzymałam 31 nowych krystalicznych faz. Dla każdej z nich zostały zarejestrowane dyfraktogramy proszkowe, w celu potwierdzenia zgodności fazowej produktów po mieleniu i po rekrystalizacji. Struktura krystaliczna otrzymanych kompleksów została wyznaczona metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Badania strukturalne otrzymanych faz krystalicznych obejmowały przede wszystkim analizę ich stechiometrii w fazie stałej, a także analizę geometrii cząsteczek BZF w ko-kryształach oraz kationów $[HBZF]^+$ w solach i analizę oddziaływań stabilizujących układ molekularny BZF···ko-former (syntony supramolekularne, wiązania wodorowe, oddziaływania $\pi-\pi$ oraz C-H···π). Zinterpretowane zostały również sposoby asocjacji cząsteczek w sieci kryształu. Dla wszystkich otrzymanych faz krystalicznych zostały obliczone powierzchnie Hirshfelda cząsteczek BZF i kationów $[HBZF]^+$ wraz z mapami oddziaływań międzycząsteczkowych. Przedmiotem rozważań w tej części pracy były również słabe oddziaływania międzycząsteczkowe typu C-H···O. Dla najważniejszych typów oddziaływań została wykonana analiza ilościowa. Badania strukturalne zostały uzupełnione o widma zarejestrowane w podczerwieni oraz analizę termiczną.

Summary

Lublin 2019

MARIA CURIE-SKLODOWSKA UNIVERSITY
Institute of Chemical Sciences
Department of General Chemistry, Coordination Chemistry and Crystallography

TWO-COMPONENT CRYSTALLINE MOLECULAR COMPLEXES OF SELECTED BENZOFURAN DERIVATIVES

Author: mgr Ilona B. Materek
Doctoral supervisor: prof. dr hab. Anna E. Kozioł
Auxiliary supervisor: dr Liliana A. Mazur

The first part of the presented work is a review of the literature and describes issues related to the field of supramolecular chemistry, crystal engineering, solid phase interactions, as well as the synthesis and methods of characterization of crystalline molecular complexes. The data available in the literature and the structural database search allowed the creation of the concept and research goals of this dissertation.

In the presented doctoral thesis, I have devised a method for the synthesis of two-component crystalline molecular complexes of two benzofuran derivatives (BZF) with selected co-formers, which were dicarboxylic acids, monocarboxylic compounds and others, such as hydroquinone or saccharin. In total, according to the devised method of synthesis, I received 31 new crystalline phases. Powder diffraction patterns were registered for each of them to confirm the phase compliance of products after grinding and after recrystallization. The crystal structure of the obtained complexes was determined by X-ray crystallography. Structural studies of the obtained crystalline phases included primarily the analysis of their stoichiometry in the solid state, as well as the analysis of the geometry of BZF molecules in co-crystals and cations $[HBZF]^+$ in salts, and the analysis of interactions stabilizing the molecular system of BZF$\cdots$co-former (supramolecular synthons, hydrogen bonds, $\pi-\pi$ and CH$\cdots\pi$ interactions).

Methods of association of molecules in the crystal lattice have also been interpreted. The Hirshfeld surfaces of BZF molecules and cations $[HBZF]^+$ together with fingerprint plots have been calculated for all obtained crystalline phases. In this part of the dissertation there were also considered weak intermolecular interactions C-H$\cdots$O and π-π stacking. Quantitative analysis was performed for the most important types of intermolecular interactions. Structural studies were supplemented with infrared spectra and thermal analysis.

WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

PUBLIKACJE NAUKOWE

1. Anna Bielenica, Giuseppina Sanna, Silvia Madeddu, Marta Struga, Michał Jóźwiak, Anna E. Koziol, Aleksandra Sawczenko, **Ilona B. Materek**, Alessandra Serra, Gabriele Giliberti (2017) *New thiourea and 1,3-thiazolidin-4-one derivatives effective on the HIV-1 virus*. **Chem. Biol. Drug Des.**, **95**; 883-891.

2. Anna Bielenica, Daniel Szulczyk, Wioletta Olejarz, Silvia Madeddu, Gabriele Giliberti, **Ilona B. Materek**, Anna E. Koziol, Marta Struga (2017) *1H-Tetrazol-5-amine and 1,3-thiazolidin-4-one derivatives containing 3-(trifluoro-methyl)phenyl scaffold: Synthesis and cytotoxic and anti-HIV studies*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, **94**; 804-812.

3. Kinga Ostrowska, Małgorzata Wrzosek, Wioletta Olejarz, Alicja Głuszko, Grażyna Nowicka, Mirosław Szczepański, **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł, Marta Struga (2017) *Anticancer effects of o-aminoalkyl derivatives of alloxanthoxyletin and seselin*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, **95**; 1412-1424.

4. Liliana Mazur, **Ilona Materek**, Andrew D. Bond, William Jones (2019) *Multicomponent crystal forms of a biologically active hydrazone with some dicarboxylic acids: Salts or cocrystals?* **Cryst. Growth & Des.**, **19**; 2663-2678.

AKTYWNOŚĆ KONFERENCYJNA

1. Anna E. Kozioł, **Ilona B. Materek**, Tadeusz Lis, Marta Struga *„Międzycząsteczkowe oddziaływania aromat···aromat w kryształach pochodnych piranokumaryn”* 56 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2014 r.

2. **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł, Anna Bielenica *„Krystaliczna struktura wybranych pochodnych indolu”* 57 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2015 r.

3. **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł *„Modyfikacje oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach wybranych pochodnych benzofuranu”* 57 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2015 r.

4. **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł *„Krystaliczna struktura pochodnych benzofuranu”* II OGÓLNOKRAJOWA KONFERENCJA NAUKOWA MŁODZI NAUKOWCY W POLSCE – BADANIA I ROZWÓJ, Lublin, 2015 r.

5. **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł *„Krystaliczna struktura izomeru konstytucyjnego LIX 84”* III OGÓLNOKRAJOWA KONFERENCJA NAUKOWA MŁODZI NAUKOWCY W POLSCE – BADANIA I ROZWÓJ, Lublin, 2016 r.

6. **Ilona B. Materek**, Anna E. Kozioł, Anna Bielenica *„Polimorfizm kryształów N-(4-metylo-fenylo)-1-[3-(trifluorometylo)fenylo)]-1H-tetrazolo-5-aminy”* 58 KONWERSA-TORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2016 r.

7. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł *„Badania strukturalne ketoksymu 2-hydroksy-5-metylo-nonylofenonu”* 58 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2016 r.

8. Anna E. Kozioł, Aleksandra Savchenko, **Ilona B. Materek**, Jagoda Kutrzuba *„Rola grup trójfluorometylowych w układach supramolekularnych”* 59 ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO, Poznań, 2016 r.

9. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł *„Oddziaływania międzycząsteczkowe oraz analiza powierzchni Hirshfelda w kryształach wybranych pochodnych piranokumaryn”*, WPŁYW MŁODYCH NAUKOWCÓW NA OSIĄGNIĘCIA POLSKIEJ NAUKI, Kraków, 2017 r. - referat

10. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł, Marta Struga *„Nowe formy krystaliczne 4-pirydylo-benzofuranu”*, DOKONANIA NAUKOWE DOKTORANTÓW, Warszawa, 2017 r.

11. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł *„Krystaliczna struktura kompleksów molekularnych dwu pochodnych benzofuranu z kwasami dikarboksylowymi”* 59 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2017 r.

12. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł *„Badania strukturalne kompleksów molekularnych dwu pochodnych benzofuranu z cząsteczkami leków”* 59 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2017 r.

13. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł *„Structural studies of molecular complexes of 4-(1-benzofuran-2-yl)pyridine with some common drugs coformers”* 4 EUROPEAN SCHOOL OF CRYSTALLOGRAPHY, Warszawa, 2017 r.

14. **Ilona B. Materek,** Anna E. Kozioł, Marta Mulawka, Michał Chodun *„Supramolekularna struktura kokryształów dwu pochodnych pirydylobenzofuranu z wybranymi koformerami”* 60 KONWERSATORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2018 r.

15. Ilona B. Materek, Dmytro Vlasyuk, Liliana Mazur, **Anna E. Kozioł** *„Struktura krystalicznych soli 5-etylo-2-(4-pirydylo)benzofuranu (EBZFP)”* 61 KONWERSA-TORIUM KRYSTALOGRAFICZNE, Wrocław, 2019 r.

INNE OSIĄGNIĘCIA

1. wrzesień 2016 – listopad 2016 - staż na Uniwersytecie Cambridge pod opieką prof. Williama Jonesa (tytuł projektu: „*Multicomponent crystals forms of pharmaceutical co-crystals*")
2. rok akademicki 2015/2016 - realizacja tematu badawczego „*Badania strukturalne pochodnych kumaryny*" - fundusz z dotacji celowej na prowadzenie badań naukowych dla Młodych Naukowców i uczestników Studiów Doktoranckich na Wydziale Chemii UMCS
3. czerwiec 2016 – opiekun Laureata I miejsca II Ogólnopolskiej Olimpiady Krystalograficznej